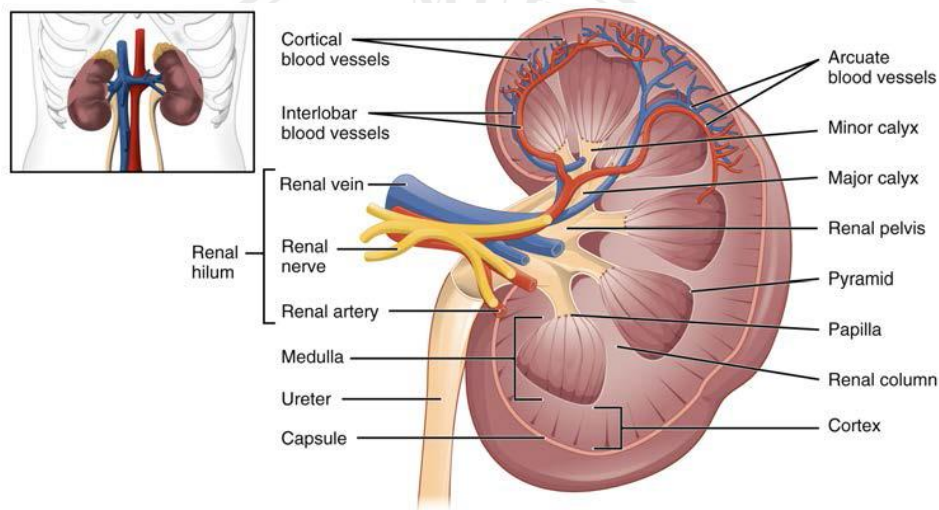


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Ginjal

Ginjal berada diantara kedua sisi peritoneum parietal dan posterior abdominal, terlindung dengan baik oleh otot, lemak dan tulang rusuk. Ginjal kiri terletak pada sekitar T12 sampai L3 vertebra, sedangkan kanan lebih rendah. Setiap ginjal memiliki berat sekitar 125-175 g pada pria dan 115-155 g pada wanita. Panjangnya sekitar 11-14 cm, lebar 6 cm, dan tebal 4 cm, dan ditutup langsung oleh kapsul berserat yang terdiri dari jaringan ikat padat dan tidak beraturan yang membantu menahan bentuk dan melindunginya (Betts et al, 2017).



Gambar 2.1 Anatomi ginjal

Sumber: Betts et al, 2017

Ginjal adalah sepasang organ yang dienkapsulasi yang terletak di daerah *retroperitoneal*. Bagian fungsional dari ginjal adalah nefron. Nefron merupakan sebuah struktur yang terdiri dari sekumpulan kapiler yang disebut glomerulus yang merupakan tempat dimana darah disaring, dan tubulus ginjal merupakan tempat dimana air dan garam di saring atau buang. Setiap ginjal manusia memiliki paling tidak satu juta nefron (Mc Phee *et al*, 2014). Susunan nefron pada ginjal dibagi menjadi dua bagian, pada daerah luar ginjal disebut *cortex* ginjal, pada bagian dalam ginjal disebut *medulla* ginjal, dan bagian yang berbentuk segitiga disebut piramida ginjal (Sherwood *et al.*, 2016).

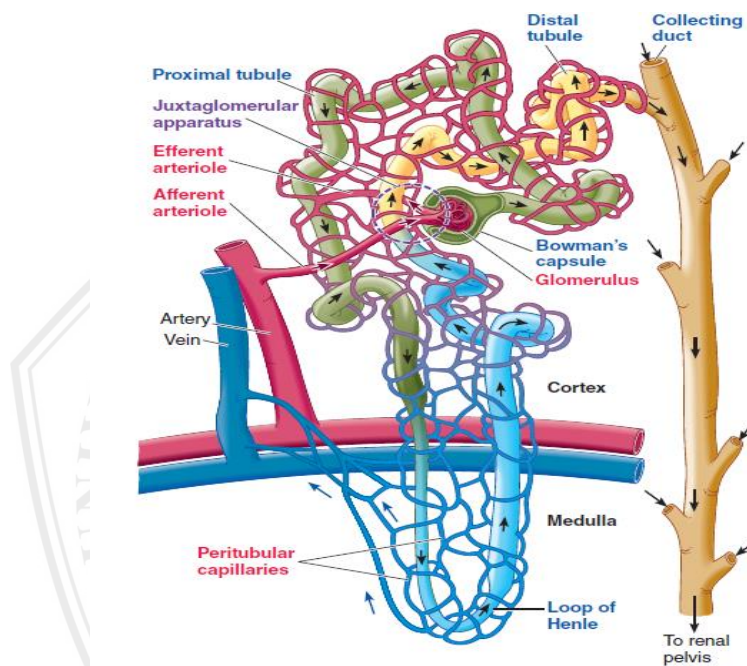
Setiap nefron berisi sekotak kapiler glomerular yang disebut glomerulus, dimana sejumlah besar cairan disaring dari darah, dan dalam tubulus panjang dimana cairan yang disaring diubah menjadi urin dalam perjalanan ke *pelvis* ginjal (Hall, 2016). Korteks ginjal adalah daerah bertekstur halus yang membentang dari kapsul ginjal ke dasar piramida ginjal dan memasuki ruang di antara keduanya. Bagian-bagian korteks ginjal yang membentang di antara piramida ginjal disebut kolom ginjal (Derrickson and Tortora, 2017).

Glomerulus terdiri dari arteriol afferen dan arteriol eferen dan sekumpulan tambahan kapiler yang dilapisi oleh sel endotel dan ditutupi oleh sel epitel yang membentuk lapisan kontinyu yang disebut podosit yang melilit kapiler glomerulus dengan kapsul bowman dan tubulus ginjal (Mc Phee *et al*, 2014). Komponen tubular dimulai dengan kapsul Bowman, yang melapisi glomerulus untuk mengumpulkan cairan yang tersaring dari kapiler glomerulus. Mulai dari kapsul Bowman, cairan yang disaring masuk ke dalam tubulus proksimal, yang terletak di dalam korteks. Segmen berikutnya, lengkung henle, membentuk lingkaran tajam berbentuk U (Sherwood, 2016). Lengkung henle, tubulus distal dan *collecting duct* merupakan tempat dimana urine terkonsentrasi dan reabsorpsi elektrolit serta terjadinya regulasi air yang dilakukan sebagai respons terhadap kontrol hormone (Mc Phee *et al*, 2014).

2.2 Fisiologi Ginjal

Ginjal memiliki peran utama dalam mempertahankan homeostasis dengan mengatur konsentrasi dari banyak unsur penyusun plasma, terutama elektrolit dan air, dan dengan menghilangkan semua limbah metabolik (kecuali CO₂, yang dikeluarkan oleh paru-paru) (Sherwood, 2016). Ginjal dapat mengatur masuknya darah ke dalam ginjal, dimana aliran darah ke dua ginjal biasanya sekitar 20 persen dari curah jantung, atau 1100 ml / menit (Hall, 2016). Setiap ginjal terdiri dari sekitar 1 juta unit fungsional mikroskopis yang dikenal sebagai nefron, yang terikat bersama jaringan ikat yang mana nefron memiliki tugas untuk membentuk urin (Sherwood, 2016). Ginjal tidak bisa menumbuhkan nefron baru. Oleh karena itu, dengan adanya luka pada ginjal, penyakit, atau penuaan yang terjadi secara normal, maka jumlah nefron secara bertahap akan menurun (Hall, 2016).

Nefron mengreabsorpsi filtrat darah sederhana dan mengubahnya menjadi urin. Tugas utama nefron adalah menyeimbangkan plasma ke titik homeostasis dan mengeluarkan racun potensial dalam urin. Pengeluaran racun dapat dilakukan dengan mencapai tiga fungsi utama yaitu: filtrasi, reabsorpsi dan sekresi. Selain itu nefron juga memiliki fungsi sekunder tambahan yang memegang kontrol di tiga area: tekanan darah (melalui produksi renin), produksi sel darah merah (melalui hormon EPO), dan penyerapan kalsium (melalui konversi calcidiol menjadi calcitriol, bentuk aktif vitamin D) (Betts *et al*, 2017).

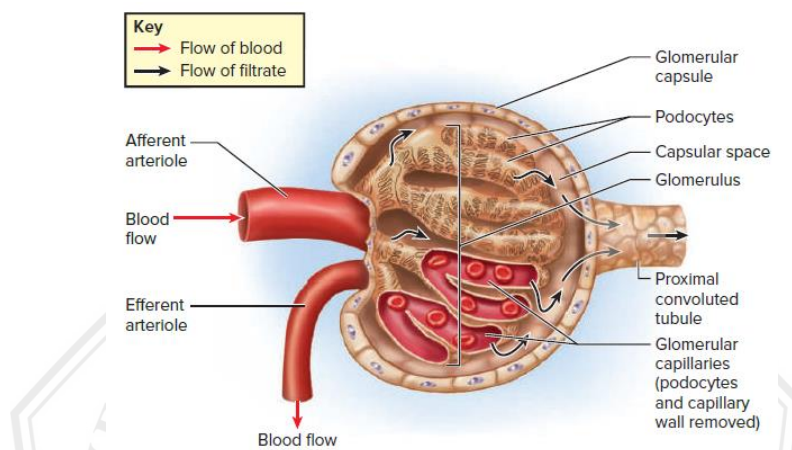


Gambar 2.2 Nefron Ginjal
Sumber: Sherwood *et al.*, 2016

Setiap nefron terdiri dari komponen vaskular dan komponen tubular, yang terkait erat secara struktural dan fungsional. Bagian dominan dari komponen vaskular nefron adalah glomerulus, seberkas seperti bola dari kapiler yang menyaring air dan zat terlarut atau yang bebas plasma protein ke dalam komponen tubular. Cairan yang memasuki ruang kapsul disebut filtrat glomerulus. Fraksi plasma darah pada arterioler aferen pada ginjal yang menjadi filtrat glomerular adalah fraksi filtrasi. Dimana Volume harian filtrat glomerular pada orang dewasa adalah 150 liter pada wanita dan 180 liter pada pria (Derrickson *and* Tortora, 2017).

Cairan yang tersaring dari glomerulus yang memiliki komponen yang indentik dengan plasma melewati tubulus nefron, dimana berbagai proses

transportasi mengubahnya menjadi urin. Saat memasuki ginjal, sub arteri ginjal terbagi lagi hingga akhirnya membentuk banyak pembuluh darah kecil yang dikenal sebagai arteriol aferen, dan setiap arteriol afferen memiliki masing-masing nefron. Arteriol aferen mengantarkan darah ke glomerulus. Kapiler glomerular bergabung kembali untuk membentuk arteriol lain, yang disebut dengan arteriol eferen, dimana darah yang tidak disaring ke dalam komponen tubular meninggalkan glomerulus (Sherwood *et al.*, 2016).



Gambar 2.3 Glomerulus

Sumber: Saladin *et al.*, 2018

Arteriol aferen mengantarkan darah ke glomerulus dan arteriol eferen membawanya keluar glomerulus yang mana arteriol aferen secara signifikan lebih besar daripada arteriol eferen. Filtrat memasuki ruang kapsular dan kemudian keluar ke tubulus ginjal. Jumlah filtrat yang terbentuk per menit oleh dua ginjal yang digabungkan disebut tingkat filtrasi glomerulus (GFR). Pada wanita dewasa, GFR sekitar 105 mL / menit; pada laki-laki, sekitar 125 mL / menit. GFR harus dikontrol dengan tepat apabila terlalu tinggi, cairan mengalir melalui tubulus ginjal terlalu cepat untuk menyerap kembali jumlah air dan zat terlarut seperti biasanya. GFR disesuaikan melalui mekanisme saraf, hormonal, dan lokal yang mengendalikan tekanan darah glomerulus. (Saladin *et al.*, 2018).

Komponen tubulus ginjal adalah tabung berongga berisi cairan yang dibentuk oleh satu lapisan sel epitel. Komponen tubular dimulai dengan kapsul Bowman, yang melapisi glomerulus untuk mengumpulkan cairan yang tersaring dari kapiler glomerulus (Sherwood *et al.*, 2016). Cairan yang tersaring dari kapiler glomerular mengalir ke kapsul Bowman dan kemudian masuk ke tubulus proksimal, yang

terletak di korteks ginjal. Derajat reabsorpsi bervariasi menurut substansi dan lokasi anatomi dalam tubulus, sehingga memungkinkan pengaturan diferensial komponen penyusun. Sebagian besar (60-70%) Na^+ yang disaring dan, dalam kondisi normal, hampir semua K^+ dan glukosa aktif diserap dari cairan tubular melalui mekanisme ko-transporter di tubulus proksimal. Air diserap secara pasif dan sepanjang gradien osmotik yang dibentuk oleh reabsorpsi Na^+ . Selain itu, tubulus proksimal mengeluarkan sejumlah variabel H^+ , ion amonium (NH_4^+), dan urea (Mc Phee *et al.*, 2014). Lengkung henle menyerap kembali 25% sisa cairan, sedangkan pada *collecting duct* menyerap lebih banyak sodium, klorida, dan air, namun tingkat reabsorpsinya dapat dikendalikan oleh hormon, terutama peptida aldosteron dan natriuretik. Obat-obatan, limbah, dan zat terlarut lainnya dari darah disekresikan ke cairan tubular. Setelah terjadi reabsorpsi, terjadi sekresi dan pemindahan beberapa bahan kimia dari cairan tubular dan penambahan bahan kimia lainnya ke dalamnya (Saladin *et al.*, 2018).

Ginjal melakukan fungsi spesifik, yang sebagian besar membantu menjaga kestabilan cairan internal, dan banyak fungsi homeostatik yang penting lainnya diantaranya ginjal dapat melakukan ekskresi produk limbah dan bahan kimia asing, pengatur keseimbangan air dan elektrolit, pengatur keseimbangan asam basa, pengatur produksi hormon, pengatur osmolalitas cairan tubuh, pengatur tekanan dan volume darah serta sebagai glukoneogenesis (Guyton and Hall., 2016).

2.2.1 Pengekskresi produk limbah dan bahan asing

Mengekskresi (menghilangkan) produk akhir (limbah) metabolisme tubuh, seperti urea (dari protein), asam urat (dari asam nukleat), kreatinin (dari kreatin otot), bilirubin (dari hemoglobin), dan metabolit hormon. Jika dibiarkan menumpuk, banyak dari limbah ini bersifat racun, terutama ke otak. Selain itu juga mengekskresi banyak senyawa asing, seperti obat-obatan, aditif makanan, pestisida, dan bahan nonnutritif eksogen lainnya yang masuk ke dalam tubuh (Sherwood *et al.*, 2016).

2.2.2 Pengatur keseimbangan air dan elektrolit

Ginjal berfungsi tidak hanya untuk menghilangkan limbah metabolisme dari tubuh tetapi juga untuk mencegah kehilangan air yang berlebihan, dan dengan demikian menopang keseimbangan cairan tubuh. Ion natrium (Na^+) diserap

kembali oleh protein transpor di membran sel tubulus. Diaman natrium merupakan ion yang sangat penting dalam mendorong reabsorpsi air dan zat terlarut lain. Ion klorida (Cl^-), natrium (Na^+); kalium, magnesium, dan ion fosfat direabsorpsi oleh protein transport membran dengan melewati ruang antar sel epitel (Saladin *et al.*, 2018).

2.2.3 Pengatur keseimbangan asam dan basa

Seiring dengan sistem pulmonal, ginjal memainkan peran utama dalam homeostasis asam-basa. Dalam kondisi normal, pH darah arteri dipertahankan dalam kisaran 7,35 -7,45 melalui system *buffer* dimana bikarbonat memiliki peran penting (Mc Phee *et al.*, 2014). Ginjal merupakan satu-satunya organ yang mengeliminasi beberapa jenis asam, seperti asam sulfat dan asam fosfat, yang dihasilkan oleh metabolisme protein dari tubuh (Guyton *and* Hall., 2016).

2.2.4 Mengatur hormon

Ginjal dapat memproduksi dua hormon. Calcitriol, merupakan bentuk aktif vitamin D, membantu mengatur homeostasis kalsium dan eritropoietin merangsang produksi sel darah merah (Derrickson *and* Tortora, 2017). Ginjal adalah tempat utama produksi hormon eritropoietin, yang merangsang produksi sumsum tulang dan pematangan sel darah merah. Sinyal untuk produksi eritropoietin dianggap sebagai tingkat oksigenasi darah, yang dipantau di ginjal (Mc Phee *et al.*, 2014). Pengurangan O_2 ke ginjal, merangsang sekresi hormon erythropoietin (EPO) ke dalam darah, dan hormon merangsang eritropoies pada sumsum tulang (Sherwood *et al.*, 2016).

2.2.5 Mengatur osmolaritas cairan tubuh

Dengan mengatur secara terpisah kehilangan air dan hilangnya zat terlarut dalam urin, ginjal mempertahankan osmolaritas darah yang relatif konstan mendekati 300 miliosmol per liter ($\text{mOsm} / \text{liter}$) (Derrickson *and* Tortora, 2017).

2.2.6 Mengatur tekanan dan volume darah

Ginjal memainkan peran penting dalam regulasi tekanan darah berdasarkan efeknya pada Na^+ dan keseimbangan air, yang mana merupakan faktor penentu utama tekanan darah. Baik dalam keadaan rendah Na^+ atau tekanan perfusi yang rendah, menjadi stimulus untuk melepaskan renin. Renin, merupakan protease yang

dibuat pada sel juxtaglomerular, membelah angiotensinogen dalam darah untuk menghasilkan angiotensin I, yang kemudian dibelah menjadi angiotensin II oleh *angiotensin converting enzyme* (ACE). Angiotensin II meningkatkan tekanan darah dengan memicu vasokonstriksi secara langsung dan dengan merangsang produksi aldosteron dan sekresi di korteks adrenal, menghasilkan Na⁺ dan retensi air oleh *collecting duct* (Mc Phee *et al*, 2014)

2.2.7 Gluconeogenesis

Seperti hati, ginjal bisa menggunakan asam amino glutamin dalam glukoneogenesis, sintesis molekul glukosa baru, yang kemudian dapat melepaskan glukosa ke dalam darah untuk membantu mempertahankan kadar glukosa darah normal (Derrickson and Tortora, 2017).

2.3 Tinjauan Tentang CKD (Chronic Kidney Disease)

2.3.1 Definisi CKD (Chronic Kidney Disease)

Penyakit ginjal kronis (CKD) didefinisikan sebagai kelainan pada struktur atau fungsi ginjal, hadir selama 3 bulan atau lebih, dengan implikasi pada kesehatan. Kelainan struktural meliputi albuminuria lebih dari 30 mg / hari, adanya hematuria atau sel darah merah pada endapan urin, elektrolit dan kelainan lainnya akibat gangguan tubular, kelainan yang terdeteksi oleh histologi, kelainan struktural yang dideteksi oleh gejala, atau riwayat transplantasi ginjal (Dipiro *et al.*, 2015).

Penyakit ginjal kronis (CKD) mencakup proses patofisiologis yang berbeda, terkait dengan fungsi ginjal yang abnormal dan penurunan progresif laju filtrasi glomerulus (GFR). Penyakit ginjal kronis diklasifikasikan berdasarkan tingkat GFR, dan berdasarkan tingkat Albuminuria untuk memprediksi resiko perkembangan CKD (Bragman *et al.*, 2015). CKD menyebabkan kehilangan nefron, dimana ginjal tidak bisa menumbuhkan nefron baru. Oleh karena itu, luka yang terjadi pada ginjal, penyakit, atau penuaan normal, jumlah nefron secara bertahap menurun (Gyuton and Hall, 2016).

2.3.2 Klasifikasi CKD (Chronic Kidney Disease)

CKD diklasifikasikan berdasarkan penyebab penyakit ginjal, penurunan glomerulus filtration rate (GFR), dan peningkatan albuminuria (Dipiro *et al*, 2015). Menurut KDIGO *Clinical Practice Guideline Update on Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of CKD-MBD* 2016, CKD diklasifikasikan berdasarkan

kategori penyebab (C), kategori GFR (G; G1-G5), dan kategori Albuminuria (A; A1-A3), disingkat CGA (KDIGO, 2016).

Tabel II.1 Klasifikasi CKD berdasarkan GFR

Kategori	GFR (ml/min/ 1.73 m2)	Ketentuan
G1	> 90	Normal atau tinggi
G2	60-89	Sedikit menurun*
G3a	45-59	Sedikit menurun hingga cukup menurun
G3b	30-44	Cukup menurun hingga sangat menurun
G4	15-29	Sangat menurun
G5	< 15	Gagal ginjal

Sumber: UMHS Chronic Kidney Disease Guideline, 2014

Keterangan:

CKD (*Chronic Kidney Disease*)

GFR (*Glomerular Filtration Rate*)

Klasifikasi penyakit ginjal kronik didasarkan atas dua hal yaitu atas dasar derajat atau stadium penyakit dan dasar diagnosis etiologi. Klasifikasi atas dasar derajat penyakit dilihat atas dasar GFR yang dihitung dengan menggunakan rumus:

Rumus Cockcroft-Gault :

$$S_{cr} = \frac{(140 - U) \times BB}{(72 \times Cr)} \times \text{Konstanta}$$

Keterangan :

S_{cr} : Klirens kreatinin (bersihan kreatinin) dalam ml/menit

U : Umur dalam tahun

BB : Berat badan dalam kilogram

Cr : Nilai kreatinin serum (darah) dalam mg/dL

Konstanta : Laki-laki = 1

Perempuan = 0,85

(Allderedge *et al.*, 2013).

Menggunakan persamaan studi modifikasi diet pada penyakit ginjal atau *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD):

$$\text{GFR} = 186 \times (S_{cr})^{-1,154} \times (\text{Age})^{-0,203} \times (0,742 \text{ jika pasien wanita}) \times (1,212 \text{ jika pasien amerika atau afrika})$$

Keterangan :

S_{cr} : Klirens kreatinin (bersihan kreatinin) dalam ml/menit

Age: Umur

GFR: laju filtrasi glomerulus

(Allderedge *et al.*, 2013)

CKD pada stadium awal tidak didiagnosis pada eGFR saja. Juga harus ada bukti kerusakan ginjal. Pasien dengan eGFR 60 - 89 mL / menit tanpa kerusakan ginjal (proteinuria atau urin analisis yang abnormal) tidak memiliki CKD (Stedon, *et al.*, 2014). Sedangkan albuminuria digunakan dalam penilaian CKD, evaluasi terhadap pasien dengan CKD harus mencakup semua kelainan yang terdeteksi pada urinalisis yang biasanya sama pentingnya dalam diagnosis dan mempengaruhi hasil CKD, terutama hematuria (Raghavan *and* Eknoyan, 2014).

Tabel II.2 Klasifikasi keparahan CKD berdasar albuminuria

Kategori	AER	ACR	Ketentuan
Albuminuria	(mg/24hrs)	(mg/g)	
A1	< 30	< 30	Normal sedikit meningkat
A2	30-300	30-300	Cukup meningkat*
A3	> 300	> 300	Sangat meningkat*

Sumber: UMHS *Chronic Kidney Disease Guideline*, 2014

Keterangan:

CKD (*Chronic Kidney Disease*)

AER = *albumin excretion rate* (tingkat ekskresi albumin)

ACR = *albumin-to-creatinine ratio* (rasio albumin pada kreatinin)

Albumin dalam jumlah kecil atau mikro dalam urin disebut mikroalbuminuria, dan jumlah makro lebih besar disebut makroalbuminuria. Albuminuria sering merupakan peringatan dini penyakit ginjal namun juga bisa hadir karena alasan lain. Albuminuria dapat dideteksi dengan tes urine khusus yang disebut rasio albumin kreatinin (ACR) (Kidney Health Australia, 2015).

CKD pada stadium 1 dan 2 dapat digambarkan dengan terjadinya luka dan albuminuria, sedangkan pada stadium 3 dan 4 dapat digambarkan dengan penurunan GFR <60 ml/min/1.73 m² (Raghavan *and* Eknoyan, 2014). Sedangkan Pada CKD stage 5 atau biasa yang disebut stadium akhir penyakit ginjal (ESRD), memerlukan transplantasi ginjal atau dialisis (Dipiro *et al.*, 2015).

Tabel II.3 Klasifikasi CKD dilihat dari GFR dan albuminuria

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1 Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	A2 Moderately Increased 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	A3 Severely Increased >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal high	≥ 90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	< 15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Sumber: Bragman *et al.*, 2015

2.3.3 Epidemiologi CKD

Ginjal melakukan fungsi terpenting bagi tubuh dengan menyaring plasma dan mengeluarkan zat dari filtrat pada tingkat variabel, tergantung pada kebutuhan tubuh. Setiap ginjal manusia mengandung sekitar 800.000 sampai 1.000.000 nefron, dan ginjal tidak bisa menumbuhkan nefron baru. Oleh karena itu, dengan luka ginjal, penyakit, atau penuaan normal, jumlah nefron secara bertahap menurun (Gyuton and Hall, 2016).

CKD umum terjadi (1 dari 10 orang dewasa, 500 juta orang di seluruh dunia), berbahaya, dapat diobati, dan merupakan masalah kesehatan masyarakat utama di seluruh dunia (Raghavan and Eknayan, 2014). Sekitar 1,7 juta orang di Australia (1 dari 10) berusia 18 tahun ke atas memiliki indikator CKD seperti berkurangnya fungsi ginjal dan / atau albumin dalam urin (Kidney Health Australia, 2015).

Menurut catatan Nefrologi Turki, lebih dari 60.000 pasien telah menjalani terapi penggantian ginjal karena kegagalan ginjal stadium akhir (ESRD) pada akhir tahun 2012 (Ecder, 2014). Sekitar 1 dari 3 orang dewasa dengan diabetes, dan 1 dari 5 orang dewasa dengan hipertensi dapat memiliki CKD. Pada tahun 2014, 118.000 orang di Amerika Serikat memulai pengobatan untuk ESRD, dan 662.000 orang hidup dengan dialisis kronis atau dengan transplantasi ginjal. Pada orang dewasa AS berusia 18 tahun atau lebih, penyebab utama kasus ESRD baru adalah diabetes dan tekanan darah tinggi. Dari laporan kasus pengobatan ESRD di Amerika Serikat, dari 188.014 orang 44 % disebabkan oleh diabetes, 29 % disebabkan oleh hipertensi, 20% disebabkan hal lain, dan 7% tidak diketahui penyebabnya (CDC, 2017).

Menurut Penferi (Perkumpulan Nefrologi Indonesia) dalam *6th Report Of Indonesian Renal Registry* tahun 2013 jumlah pasien CKD di Indonesia terus meningkat dari tahun ke tahun. Didapatkan dari data *Indonesian Renal Registry* (IRR) pada tahun 2013 jumlah pasien aktif hemodialisis di Indonesia sebanyak 9.396, dan pasien baru sebanyak 15.128 (Penferi, 2013). Sedangkan pada data IRR tahun 2015 dari 249 renal unit yang melapor, tercatat 30.554 pasien aktif menjalani dialisis dan 21.050 pasien baru pada tahun 2015, yang mana sebagian besar adalah pasien dengan CKD (Penferi, 2015). Kematian pada pasien yang menjalani hemodialisis selama tahun 2015 tercatat sebanyak 1.243 orang dengan lama hidup dengan HD (hemodialisis) 1-317 bulan. Proporsi pasien meninggal menurut lama hemodialysis >1 bulan(5%), 1-3 bulan(22%), 3-6 bulan (18%), 6-12 bulan (33%), 12-36 bulan (14%), dan lebih dari 36 bulan (14%), terbanyak pada pasien dengan lama hidup dengan HD 6-12 bulan sebanyak 33%, (KemenKes RI, 2017).

2.3.4 Etiologi CKD

Menurut *National Chronic Kidney Disease Fact Sheet 2017* Orang dewasa dengan diabetes, tekanan darah tinggi, atau keduanya memiliki risiko lebih tinggi terkena CKD daripada mereka yang tidak memiliki penyakit ini. Faktor risiko lain untuk CKD meliputi penyakit jantung, obesitas, dan riwayat keluarga CKD. Pada penyakit ginjal kronik (CKD), terjadi kehilangan atau kerusakan progresif terhadap fungsi nefron, yang mana merupakan akibat dari gangguan atau penyakit ginjal primer, komplikasi sekunder dari penyakit sistemik tertentu (misalnya diabetes

melitus atau hipertensi), atau cedera akut pada ginjal yang mengakibatkan kerusakan ginjal yang ireversibel (Alldredge *et al.*, 2013). Penurunan jumlah nefron aktif membuat beban kerja yang besar ditanggung oleh sedikit nefron, yang menyebabkan peningkatan tekanan filtrasi glomerulus dan hiperfiltrasi sehingga terjadi fibrosis dan sklerosis pada glomerulus akibatnya tingkat penurunan nefron aktif semakin meningkat (McPhee *et al.*, 2014).

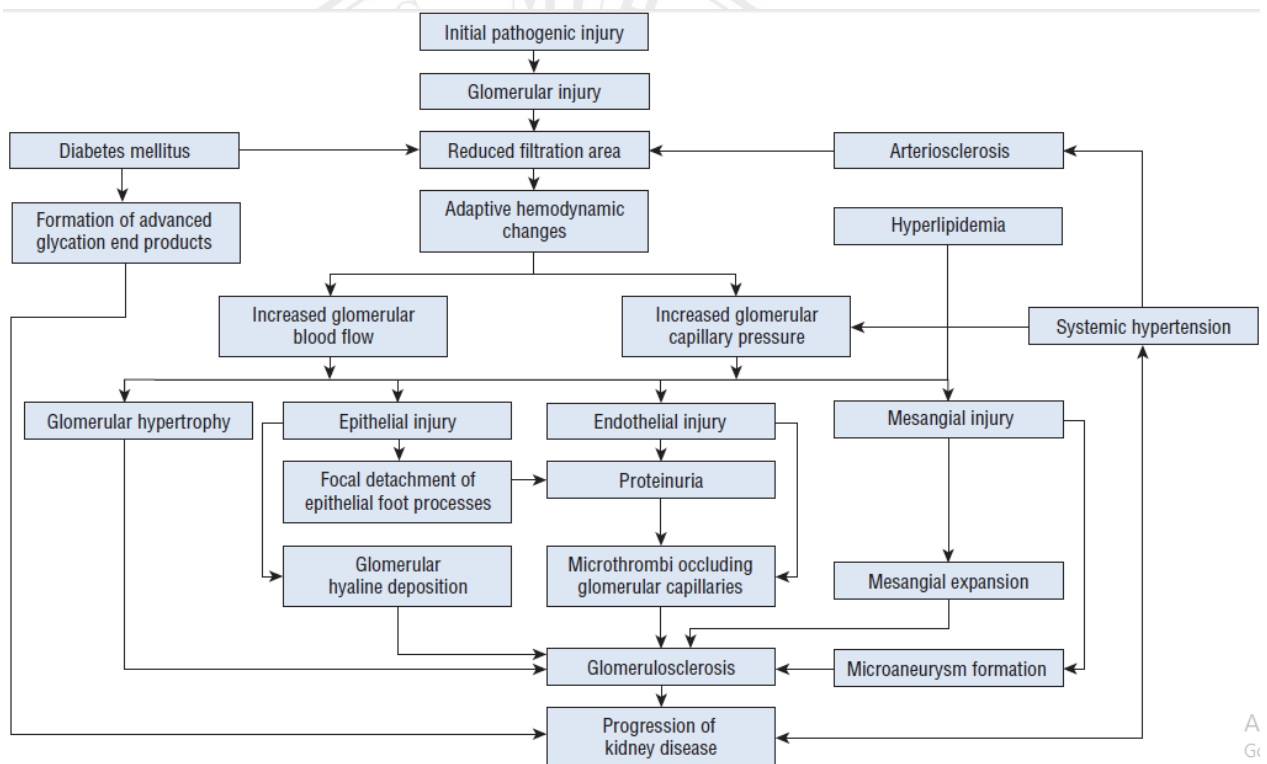
Ada beberapa factor yang dapat menyebabkan kerusakan ginjal antara lain yaitu *susceptibility factors* (faktor kerentanan) yang mana meningkatkan risiko penyakit ginjal namun tidak secara langsung menyebabkan kerusakan ginjal. Yang termasuk dalam kategori ini; lanjut usia, penurunan massa ginjal dan berat lahir yang rendah, ras atau etnis minoritas, riwayat keluarga, pendapatan rendah atau pendidikan, peradangan sistemik, dan dyslipidemia. *Initiation factors* (faktor inisiasi) secara langsung mengakibatkan kerusakan ginjal dan dapat dimodifikasi dengan terapi obat. Yang termasuk dalam kategori ini; diabetes melitus, hipertensi, glomerulonefritis, penyakit ginjal polistik, granulomatosis, penyakit vaskular, dan nefropati virus human immunodeficiency (HIV). *Progression factors* (factor progresif) mempercepat penurunan fungsi ginjal setelah inisiasi kerusakan ginjal. Yang termasuk dalam kategori ini; glikemia pada penderita diabetes, hipertensi, proteinuria, hiperlipidemia, obesitas, dan merokok (Dipiro *et al.*, 2015).

2.3.5 Patofisiologi CKD

Menurut pedoman praktik klinis KDIGO 2012, CKD didefinisikan sebagai kelainan struktur atau fungsi ginjal, yang terjadi selama lebih dari 3 bulan, dan secara lebih lanjut pada stasenya dapat dilihat dari nilai GFR, dan albuminuria yang terjadi (Abraham *et al.*, 2017). Patogenesis penyakit ginjal akut sangat berbeda dengan keadaan CKD. Cedera akut pada ginjal menyebabkan kematian dan pembengkakan sel epitel tubular, cedera kronis pada ginjal menghasilkan kehilangan nefron yang ireversibel. Akibatnya, beban fungsional yang lebih besar ditanggung oleh nefron yang lebih sedikit, yang menyebabkan hipertrofi peningkatan tekanan filtrasi glomerulus dan hiperfiltrasi (McPhee *et al.*, 2014). Pada stadium awal CKD, struktur dan fungsi dari ginjal masih bisa beradaptasi dengan kehilangan nefron yang terbatas pada total homeostasis tubuh. Namun pada stadium selanjutnya, adaptasi ini tidak dapat berlanjut dikarenakan ginjal sudah

kehilangan terlalu banyak nefron, yang mengakibatkan menjadi maladaptive (Bragman *et al*, 2015).

Progresif nefropati menunjukkan kerusakan parenkim ginjal yang bersifat ireversibel, faktor utama yang mengakibatkan terjadinya kehilangan massa nefron, hipertensi kapiler pada glomerulus, dan proteinuria (Dipiro *et al.*, 2015). Faktor hemodinamik yang mengatur aliran darah di ginjal, serta memiliki efek yang mendalam pada ginjal karena mempengaruhi GFR. Hiperfiltrasi yang terjadi dapat dianggap sebagai bentuk hipertensi, terjadi predisposisi dan fibrosia (glomerular sclerosis). Akibatnya tingkat kerusakan dan kehilangan nefron meningkat, sehingga mempercepat perkembangan uremia, dan gejala kompleks yang terjadi pada fungsi ginjal. (McPhee *et al.*, 2014).



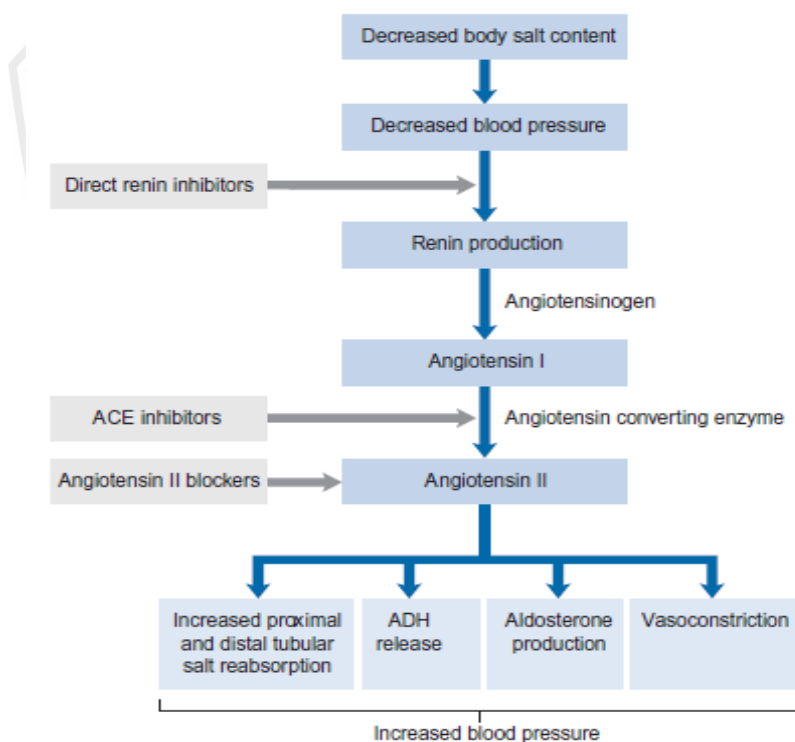
Gambar 2.4 Patofisiologi CKD

Sumber: Dipiro *et al*, 2015

Peningkatan tekanan intra glomerulus mengakibatkan stress dan luka pada dinding edotelium, dan epitelium. Dikarenakan terjadinya luka pada endothelium dan epitelium pada glomerulus akibat peningkatan tekanan intra glomerulus, meakibatkan terjadinya proteinuria (Steddon *et al.*, 2014). Proteinuria dapat berkontribusi pada penurunan fungsi ginjal secara progresif. Dikatakan demikian

karena berhubungan dengan tingginya ekskresi protein. Hiperlipidemia umumnya terjadi pada pasien CKD. Hiperlipidemia pada CKD mengakibatkan resiko tinggi penyakit kardio vascular (CVD), dan ketidak normalan lemak sehingga dapat mempertinggi kerusakan. Meningkatnya LDL dapat mengakibatkan kerusakan glomerular yang didasari oleh terjadinya serangkaian kejadian seluler di sel mesangial dan melalui oksidasi ke turunan yang lebih sitotoksik dari salah satu sel serta meningkatkan pembentukan partikel lipid aterogenik, dan meningkatnya oksidasi dari LDL (memunculkan aterogenesis yang dapat mengakibatkan aterosklerosis) (Allderedge *et al.*, 2013).

Sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) memiliki peran dalam berkembangnya penyakit ginjal kronik (CKD). Peningkatan aktivitas intrarenal dari sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), memiliki kontribusi pada hiperfiltrasi, dan hipertropi serta sklerosis (Bragman *et al.*, 2015).



Gambar 2.5 Patofisiologi hipertensi pada CKD dan Intervensi
Sumber:Marriott *et al.*, 2012

Renin merupakan enzim yang dibentuk dan disimpan dalam apparatus juxtaglomerular dan dilepaskan sebagai respon terhadap penurunan tekanan intra-arteri aferen, penurunan kadar natrium ultrafiltrasi glomerulus dan aktivasi

system safar simpatik. Pada pasien dengan CKD, tekanan intra-renal seringkali rendah dan sering terjadi aktifitas simpatik yang berlebih. Renin menyebabkan pembelahan protein angiotensinogen, yang diproduksi oleh hati, untuk menghasilkan angiotensin I. Angiotensin I diubah menjadi angiotensin II oleh angiotensin converting enzyme (ACE) (Marriott *et al.*, 2012). Angiotensin II memiliki dua efek farmakologis yang utama. Pertama, sebagai pemicu produksi hormone aldosterone aldosterone mineralokortikoid pada glomerulus korteks adrenal, dengan penambahan garam tubular distal dan reabsorpsi air. Selanjutnya, menyebabkan pelepasan hormone antidiuretik (ADH), yang meningkatkan reabsorpsi natrium tubular proksimal dan meningkatkan rasa haus. Aldosteron dan ADH menurunkan pengeluaran air dari tubuh, dan tetap memberikan rasa haus, hal ini tentu saja mengakibatkan meningkatnya volume cairan dan tekanan darah (Saladin *et al.*, 2018).

2.3.6 Diagnosa CKD

Sejarah keluarga, obat-obatan dan sosial sangat penting untuk menjelaskan penyebab gagal ginjal, karena genetika atau paparan toksin, obat bebas dan obat-obatan terlarang, mungkin berimplikasi (Marriott *et al.*, 2012). Studi laboratorium yang diperlukan untuk mendiagnosis dan tahap CKD mencakup penilaian tingkat filtrasi glomerular (GFR) dan studi urin. Pertimbangan skrining untuk CKD di antara pasien yang berisiko tinggi, terutama mereka yang menderita hipertensi dan pasien berusia > 55 tahun (Lukela *et al.*, 2016). Tiga tes diagnostik yang digunakan untuk mendeteksi CKD laten adalah urinalisis untuk mengetahui albuminuria, kreatinin serum (untuk menghitung eGFR), dan tekanan darah (Raghavan and Eknayan, 2014). Selain itu hiperkalemia, asidosis dengan tingkat bikarbonat serum yang rendah, hipokalsemia dan hiperfosfataemia sering hadir dan dapat membantu diagnosa (Marriott *et al.*, 2012).

2.3.7 Manifestasi Klinik CKD

Pasien dengan stadium 1 atau 2 CKD biasanya tidak memiliki gejala atau gangguan metabolik yang terlihat. Gejala uremik (kelelahan, kelemahan, sesak napas, kebingungan mental, mual, muntah, pendarahan, dan anoreksia) umumnya tidak ada pada stadium 1 dan 2 (Dipiro *et al.*, 2015). Tanda klinis CKD dan komplikasi terkait, termasuk hipertensi, gejala uremik (mual dan anoreksia), dan perdarahan, diamati saat penyakit ini berlanjut ke stadium 3 sampai 5. Pasien

yang mencapai eGFR kurang dari 30 mL / menit / 1,73 m² (stadium 4) pada umumnya, akan mengalami kemajuan ke ESRD (Allderedge *et al.*, 2013). Penyakit ginjal stadium akhir ditandai dengan kebutuhan terapi penggantian ginjal untuk menopang kehidupan dan sering disertai dengan uraemia, anemia, asidosis, osteodistrofi, neuropati dan sering disertai hipertensi, retensi cairan dan kerentanan terhadap infeksi (Marriott *et al.*, 2012).

2.3.8 Komplikasi CKD

Pada pasien CKD dapat terjadi komplikasi berdasarkan data lab dan data klinisnya yang menunjukkan gangguan cairan dan elektrolit seperti hipernatremi dan hiperkalemi, penurunan bersihan pada kreatinin dan penurunan produksi bikarbonat yang mengindikasikan asidosis metabolik, hemoglobin dan hematokrit yang menunjukkan adanya anemia, serta gangguan mineral dan tulang, dan komplikasi kardiovaskular seperti hipertensi. Hipoalbuminemia dan anemia diidentifikasi pada lebih dari 50% populasi pasien yang baru menjalani terapi dialisis, dan temuan ini terkait dengan penurunan kualitas hidup (Allderedge *et al.*, 2013). Penyakit kardiovaskular adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien pada setiap stadium CKD (Bragman *et al.*, 2015).

2.3.8.1 Hipernatremia pada CKD

Pada kebanyakan pasien dengan CKD yang stabil, kandungan total natrium dan air meningkat dengan sederhana, walaupun hal ini mungkin tidak terlihat pada pemeriksaan klinis. Banyak bentuk penyakit ginjal (misalnya glomerulonefritis) mengganggu keseimbangan ini sehingga asupan makanan natrium melebihi ekskresi urinya, yang menyebabkan peningkatan volume cairan sodium dan peningkatan volume cairan ekstraselular (ECFV). Ini dapat menyebabkan hipertensi, yang dengan sendirinya dapat memperparah cedera nefron (Bragman *et al.*, 2015).

2.3.8.2 Hiperkalemia pada CKD

Di dalam CKD, ekskresi potassium (K⁺) dalam urin terganggu. Hiperkalemia adalah masalah serius pada CKD, terutama bagi pasien yang GFR-nya telah turun di bawah 5 mL / menit. Saat GFR jatuh, transport K⁺ + aldosteron yang dimediasi di tubulus distal meningkat. Jadi, pasien yang GFR-nya antara 50 mL / menit dan 5 mL / menit bergantung pada transportasi tubular untuk menjaga keseimbangan K⁺. Pasien dengan CKD juga berisiko lebih besar terhadap hiperkalemia yang berasal

dari sumber endogen (misalnya hemolisis, infeksi, trauma) atau sumber eksogen (misalnya, makanan kaya K⁺, transfusi darah, atau obat-obatan yang mengandung K⁺) (McPhee *et al.*, 2014).

2.3.8.3 Asidosis Metabolik pada CKD

Ginjal bertanggung jawab atas reabsorpsi bikarbonat dan ekskresi ion hidrogen melalui buffer oleh amonia (diproduksi oleh ginjal) dan penyaringa fosfat. Penurunan reabsorpsi bikarbonat dan penurunan produksi amonia oleh ginjal merupakan faktor utama yang menyebabkan berkembangnya asidosis metabolik pada penyakit ginjal (Allderedge *et al.*, 2013).

Faktor utamanya adalah penurunan ekskresi asam pada ginjal yang ditambah dengan pengurangan produksi bikarbonat. Penurunan serum bikarbonat ada kaitannya dengan penurunan pH darah (asidosis metabolik) sering terjadi namun tidak dapat dielakkan dalam penyakit ginjal kronis progresif (CKD) (Raghavan *and* Eknayan, 2014).

2.3.8.4 Anemia Pada CKD

Anemia adalah konsekuensi umum CKD dan mempengaruhi kebanyakan orang dengan stadium CKD 4 dan 5. Jatuhnya kadar hemoglobin adalah proses berbahaya yang menyertai penurunan fungsi ginjal. Penyebab utama akibat kerusakan sel peritubular yang menyebabkan sekresi erythropoietin yang tidak memadai (Marriott *et al.*, 2012)

2.3.8.5 Gangguan mineral dan tulang pada CKD

Saat fungsi ginjal menurun, pembuangan fosfat di dalam ginjal menurun, menyebabkan tingkat serum fosfat lebih tinggi. Kadar calcitriol, bentuk vitamin D yang paling aktif, turun karena fungsi ginjal diperlukan untuk sintesisnya. Kadar kalsium bisa turun akibat berkurangnya penyerapan kalsium tergantung vitamin D dari saluran pencernaan. Efek dari kadar fosfat yang lebih tinggi, kalsium lebih rendah dan tingkat vitamin D yang lebih rendah semuanya berfungsi untuk merangsang produksi hormon paratiroid, dan pada akhirnya peningkatan PTH meningkatkan resorpsi dan pelepasan mineral dari tulang (Kidney Health Australia, 2015).

2.3.8.6 Hipertensi pada CKD

Penyakit kardiovaskular adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien pada setiap stadium CKD. Antara 30 dan 45% pasien yang mencapai stadium 5 CKD sudah memiliki komplikasi kardiovaskular stadium lanjut (Bragman *et al.*, 2015). Hipertensi sering terjadi pada pasien CKD dengan prevalensi yang bervariasi tergantung dari penyebab CKD dan fungsi ginjal. Prevalensi hipertensi diperkirakan 80% pada pasien hemodialysis. Beberapa faktor terlibat dalam pengembangan hipertensi pada populasi CKD, termasuk perluasan volume ekstraselular dari penyimpanan garam dan air dan aktivasi sistem renin-angiotensinaldosteron (Allderedge *et al.*, 2013).

2.3.9 Tatalaksana Terapi CKD

Tujuan umum terapi dan treatment yang dilakukan adalah untuk menunda perkembangan CKD, meminimalkan perkembangan atau tingkat keparahan komplikasi (Dipiro *et al.*, 2015).

2.3.9.1 Terapi Farmakologis pada CKD

2.3.9.1.1 Asidosis Metabolik pada CKD

Faktor utama terjadinya asidosis metabolik adalah penurunan ekskresi asam pada ginjal yang ditambah dengan pengurangan produksi bikarbonat. Penurunan serum bikarbonat ada kaitannya dengan penurunan pH darah (asidosis metabolik) sering terjadi namun tidak dapat dielakkan dalam penyakit ginjal kronis yang progresif (CKD) (Raghavan *and* Eknoyan, 2014). Pada kebanyakan pasien, asidosis metabolik ringan; pH umumnya <7,35 dan biasanya dapat dikoreksi dengan suplementasi natrium bikarbonat oral, dosis oral natrium bikarbonat 1-6 g / hari. Jika asidosis parah dan persisten maka diperlukan dialysis, asidosis dapat mempercepat penurunan fungsi ginjal (Marriott *et al.*, 2012).

Pemberian natrium bikarbonat secara IV, tujuannya adalah untuk meningkatkan, tidak menormalkan, pH menjadi 7,2 dan HCO₃ sampai 8-10 mEq / L (8-10 mmol / L) (Dipiro *et al.*, 2015). Sediaan natrium bicarbonat yang tersedia di Indonesia, infus intravena natrium bicarbonat dengan kadar 7% dan 8,4% (BPOM RI, 2015)

2.3.9.1.2 Anemia pada CKD

Menurut KDIGO anemia merupakan keadaan dimana hemoglobin (Hb) kurang dari 13 g / dL (130 g / L; 8.07 mmol / L) untuk pria dewasa dan kurang dari

12 g / dL (120 g / L; 7,45 mmol / L) untuk wanita dewasa. Anemia terutama disebabkan oleh penurunan produksi erythropoietin dan dengan demikian menurunkan eritropoiesis. Suplementasi zat besi diperlukan oleh sebagian besar pasien CKD untuk melengkapi persediaan besi yang habis oleh kehilangan darah yang terus berlanjut dan meningkatnya kebutuhan zat besi (Dipiro *et al.*, 2015). Untuk terapi anemia pada CKD dapat digunakan asam folat, zat besi, vitamin B12 dan eritropoietin. Untuk pasien CKD yang belum menjalani dialisis atau pasien yang diobati dengan dialisis peritoneal, suplementasi zat besi oral dapat digunakan, namun pada pasien yang memiliki gangguan GI maka pemberian secara IV dapat digunakan (Kasper *et al.*, 2015).

2.3.9.1.2.1 Asam Folat

Kekurangan asam folat pada CKD jarang dijumpai. Kekurangan asam folat dapat diketahui dari data indeks sel darah merah makrositik (RBC). Defisiensi folat paling baik dideteksi pada kebanyakan pasien dengan pengujian tingkat serum folat (KDIGO, 2012). Sebagian besar folat diserap di bagian proksimal usus kecil dan diangkut ke jaringan yang terikat pada protein pengikatan plasma. Asam folat membutuhkan reduksi reduktase dihydrofolate untuk mengaktifkan metabolit methyltetrahydrofolate (Rosenfeld *et al.*, 2014). Sediaan asam folat yang tersedia di Indonesia tablet dengan 1mg, dan 5mg, serta terdapat pula kombinasi asam folat dengan (BPOM RI, 2015).

2.3.9.1.2.2 Zat Besi

Penyebab anemia kronis yang paling sering ditemui atau anemia yang memburuk pada pasien CKD, selain anemia yang terkait langsung dengan CKD, adalah anemia defisiensi besi. Koreksi kekurangan zat besi dengan suplementasi zat besi oral atau intravena dapat mengurangi tingkat keparahan anemia pada pasien CKD (KDIGO, 2012). Tujuan terapi besi adalah untuk menormalkan konsentrasi Hgb dan Hct dan untuk melengkapi persediaan zat besi. Suplementasi zat besi 200 mg/ hari yang diberikan dua sampai tiga kali sehari, di antara waktu makan (Allderedge *et al.*, 2013).

Besi dapat diberikan secara parenteral dalam bentuk dekstran besi atau sukrosa besi. Pemberian zat besi secara parenteral dilakukan ketika terapi oral tidak memungkinkan. Pasien CKD termasuk anak yang menjalani hemodialisis (dan mereka yang menerima dialisis peritoneal) membutuhkan besi secara intravena.

Besi dekstran berisi kompleks besi hidroksida dan dekstran yang mengandung 50 mg/ ml besi. Besi (III) hidroksida dalam sukrosa untuk dosis yang diberikan dilihat dari nilai difisit besi, umumnya tersedia sediaan 20 mg/ ml (BPOM RI, 2015).

2.3.9.1.2.3 Vitamin B12

Kekurangan Vitamin B12 pada CKD jarang dijumpai. Kekurangan vitamin B12 dapat mengindikasikan proses penyakit yang mendasarinya, penilaian tingkat folat dan vitamin B12 pada umumnya dianggap sebagai komponen standar evaluasi anemia, terutama dengan adanya makrositosis (KDIGO, 2012). Sediaan vitamin B12 yang terdapat di Indonesia 500 mcg/ml, dan 1000 mcg/ml injeksi, serta terdapat juga sediaan tablet 25mcg, 50mcg, dan 100mcg (BPOM RI, 2015).

2.3.9.1.2.4 Eritropoetin

Eritropoetin harus diberikan jika terapi menggunakan zat besi secara IV tidak memperbaiki keadaan pasien. Dialisis teratur dapat memperbaiki kondisi anemia, namun tidak mengembalikan konsentrasi hemoglobin menjadi normal karena penyebab utama anemia berkurang produksi EPO oleh ginjal (Allderedge *et al.*, 2013). Terapi Epoetin harus bertujuan untuk mencapai peningkatan konsentrasi hemoglobin yang lambat untuk menghindari efek samping kardiovaskular yang terkait dengan massa sel darah merah yang meningkat dengan cepat, seperti hipertensi, peningkatan viskositas / volume darah. Tekanan darah harus dipantau secara ketat. Dosis epoetin subkutan atau intravena awal 50 unit / kg berat badan tiga kali seminggu, meningkat bila diperlukan dalam langkah 25 unit / kg setiap 4 minggu, harus diberikan untuk menghasilkan kenaikan hemoglobin tidak lebih dari 2 g / dL per bulan. (Marriott *et al.*, 2012).

Epoetin (rekombinan eritropoetin manusia) dimaksudkan untuk meningkatkan kadar hemoglobin dengan laju tidak melebihi 2 g/100 mL/bulan ke tingkat yang stabil 10-12 g/100 mL (9,5-11 g/100 mL pada anak) 2.000 UI/m, 4.000 UI/ml, 6.000 UI/ml, dan 10.000 UI/ml masing-masing dalam 1 ml vial. Dosis awal untuk pemberian epoetin alfa adalah 50 sampai 100 unit / kg tiga kali setiap minggu. Sediaan yang tersedia di Indonesia, cairan injeksi 2000 UI/ml dan 10000 UI/ml (BPOM RI, 2015)

2.3.9.1.3 Hiperkalemia pada CKD

Di dalam CKD, ekskresi kalium (K⁺) dalam urin terganggu. Hiperkalemia adalah masalah serius pada CKD, terutama bagi pasien yang GFR-nya telah turun di bawah 5 mL / menit. Saat GFR jatuh, transport K⁺ + aldosteron yang dimediasi di tubulus distal meningkat (McPhee *et al.*, 2014). Selain dari hal diatas hiperkalemia dapat terjadi akibat adanya peningkatan asupan kalium makanan, katabolisme protein, hemolisis, perdarahan, transfusi sel darah merah yang tersimpan, dan asidosis metabolic. Selain itu, sejumlah obat dapat menghambat ekskresi kalium ginjal dan menyebabkan hiperkalemia. Salah satu penanganannya dengan diet kalium, serta menghindari penggunaan NSAID (Bragman *et al.*, 2015).

Terapi menggunakan diuretik loop seperti furosemid 40 mg, atau dengan diuretik loop lainnya (NKF, 2016). Selain itu penurunan hiperkalemia dapat dicapai dengan menggeser kalium intraseluler dengan pemberian glukosa dan insulin atau dengan membuang potasium menggunakan dialysis (Allderedge *et al.*, 2013). Dosis intravena dari sepuluh unit insulin reguler diberikan sebagai bolus bersamaan dengan bolus dekstrosa intravena (25 g sebagai larutan 50%) kepada pasien dewasa (Weisberg, 2008).

2.3.9.1.4 Gangguan Mineral dan Tulang pada CKD

Gangguan metabolisme mineral dan tulang (CKD-MBD) umum terjadi pada populasi CKD dan termasuk kelainan pada hormon paratiroid (PTH), kalsium, fosfor, produk kalsium-fosfor, vitamin D, dan perputaran tulang, serta kalsifikasi jaringan lunak (Dipiro *et al.*, 2015). Cholecalciferol merupakan prekursor dari vitamin D, yang keduanya di absorpsi di GIT dan diproduksi pada kulit dengan adanya sinar matahari. 1,25-dihydroxycholecalciferol dihasilkan dari hidroksilasi molekul colecalciferol 1 α dan 25. Hidroksilasi posisi pada 25 terjadi di liver sedangkan 1 α terjadi di ginjal yang mana proses ini terganggu dengan adanya CKD. Kekurangan vitamin D dengan konsentrasinya mengurangi penyerapan kalsium dari usus yang dikombinasikan dengan penurunan reabsorpsi tubulus ginjal menyebabkan hipokalsemia. Hipokalsemia, hyperfosfataemia dan penurunan tindakan penekanan langsung 1,25-dihidroksikolekalosaol pada kelenjar paratiroid menghasilkan sekresi hormon paratiroid (PTH) yang meningkat (Marriott *et al.*, 2012).

Terapi dengan diet fosfor, penggunaan agen pengikat fosfat yang tepat, terapi vitamin D, kalkimimetik, dan dialysis (Allderedge *et al.*, 2013). Terapi pengikat fosfat dapat menggunakan kalsium karbonat. Lantanum adalah polimer yang tidak mengandung kalsium yang juga berfungsi sebagai pengikat fosfat, dan tidak memengaruhi pasien CKD terhadap hiperkalsemia dan dapat mengurangi deposisi kalsium di vascular. Terapi kalsitriol dapat menyebabkan hiperkalsemia dan / atau hipofosfatemia melalui peningkatan penyerapan GI pada mineral ini. Beberapa analog calcitriol tersedia (misalnya; Paricalcitol) yang menekan sekresi PTH dengan hiperkalsemia jarang terjadi (Bragman *et al.*, 2015). Paricalcitol adalah analog vitamin D sintetis dan aktif secara biologis yang secara selektif menaikkan reseptor vitamin D di kelenjar paratiroid yang mengurangi sintesis dan sekresi PTH (Marriott *et al.*, 2012). Sediaan paricalcitol yang tersedia di Indonesia dengan dosis awal maksimal 40 mcg, dengan dosis sediaan 5 mcg/ ml, serta sediaan oral 1, 2, dan 4 mcg dalam bentuk kapsul. Lanthanum karbonat hidrat sebagai pengikat fosfat 250 mg, 500 mg, 750 mg, dan 1000 mg tablet kunyah (BPOM RI, 2015).

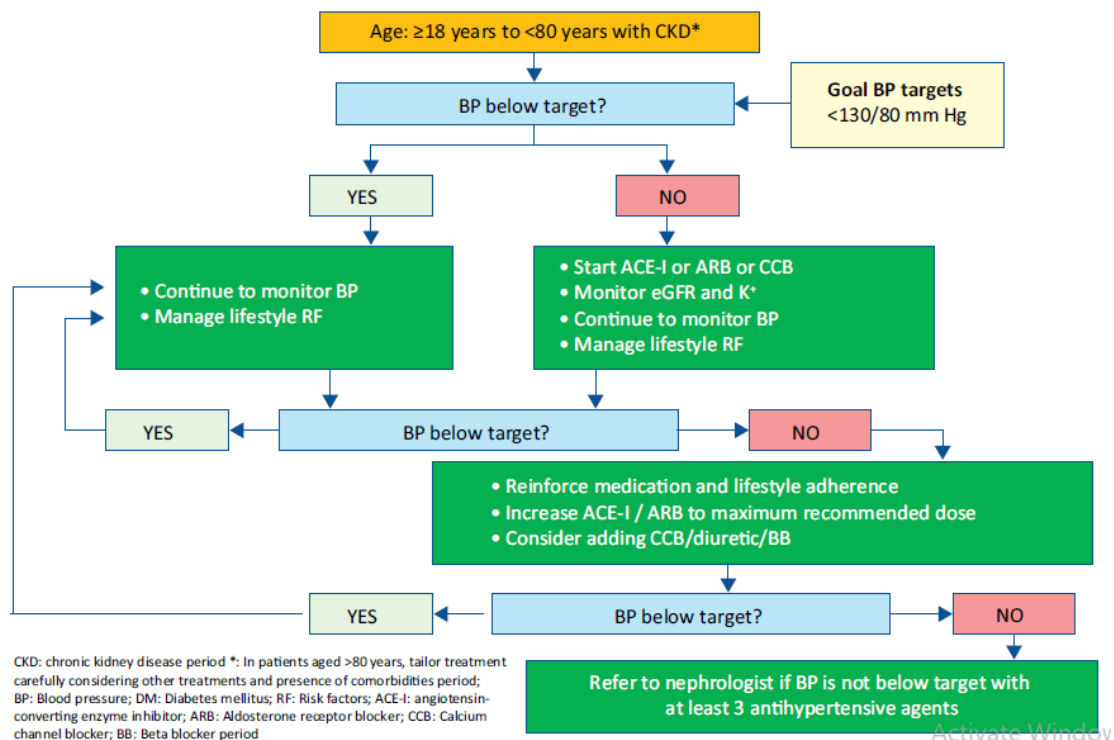
2.3.9.1.5 Edema pada CKD

Pada pasien CKD mengalami gangguan keseimbangan elektrolit, diantaranya adalah peningkatan natrium dan air akibat penurunan pada fungsi ekskresinya serta akan mengalami proteinuria yang akan menyebabkan tubuh mengalami hipoalbumin yang akan mengganggu keseimbangan tekanan onkotik pembuluh darah. Cairan berpindah dari intravaskular menuju ekstraselular sehingga terjadi edema. Umumnya pasien-pasien ini direkomendasikan untuk mendapatkan terapi diuretik (McPhee *et al.*, 2014).

Diuretik dapat mempengaruhi keseimbangan air secara tidak langsung dengan mengubah reabsorpsi atau sekresi elektrolit, serta merupakan agen osmotik mempengaruhi keseimbangan air secara langsung, yang mana memiliki keterkaitan dalam peningkatan ekskresi natrium (Na^+), yang mengakibatkan hilangnya air secara bersamaan dan pengurangan volume ekstraselular (Rosenfeld *et al.*, 2014). Diuretik adalah terapi farmakologis utama untuk edema. Loop diuretik adalah yang paling baik, diikuti oleh diuretik thiazide dan kemudian diuretik hemat kalium (Dipiro *et al.*, 2009).

2.3.9.1.6 Hipertensi pada CKD

Ada hubungan yang kuat antara penyakit ginjal kronis (CKD) dan tekanan darah tinggi (BP) dimana masing-masing dapat menyebabkan atau memperparah yang lainnya (KDIGO, 2012). Kontrol tekanan darah yang optimal merupakan salah satu tindakan terapeutik yang paling penting, karena dapat terjadinya siklus dimana hipertensi dapat menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah. Kerusakan yang terjadi dapat menurunkan perfusi ginjal, yang menstimulasi RAAS (Marriott *et al.*, 2012).



Gambar 2.6 Algoritma Hipertensi pada CKD

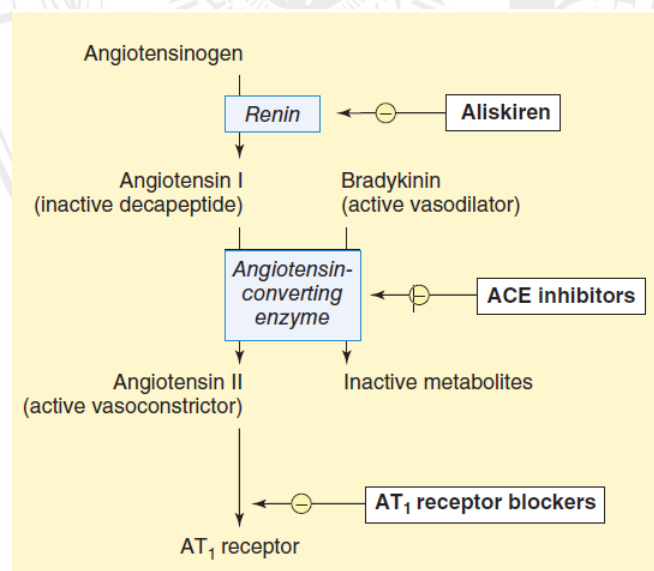
Sumber: Abraham *et al.*, 2017

Hipertensi merupakan factor utama dalam penurunan fungsi ginjal pada pasien penyakit ginjal, dengan diabetes, atau tanpa diabetes. Di sisi lain, di antara pasien dengan penyakit ginjal kronis (CKD), tekanan darah tinggi dapat terjadi lebih awal selama perjalanan penyakit dan berkontribusi pada hasil yang merugikan. Target tekanan darah pada pasien CKD kurang dari 140/90 mmHg dan pasien dengan DM atau albuminuria kurang dari 130/80 mmHg. Diberikan terapi awal dengan ACE-I, atau ARB, atau CCB, dan dimonitor kadar kalium. Setelahnya jika tekanan darah masih tidak berada dibawah target maka diberikan terapi ACE-I atau ARB dengan dosis yang dinaikan, dengan penambahan CCB/ diuretik/

betabloker. Apabila dengan pemberian hingga 3 kombinasi obat tekanan darah masih belum mencapai bawah target maka dianjurkan rekomendasi dari nefrologi (Abraham *et al.*, 2017). Setelah pemberian 3 kombinasi antihipertensi namun tekanan darah pasien masih berada di atas target, maka harus dicek apakah terjadi komplikasi, obesitas, penggunaan alkohol, konsumsi garam serta apakah ada obat yang menyertai hingga meningkatkan tekanan darah. Pertimbangkan penambahan alfa bloker (Steddon *et al.*, 2014). Alfa bloker bukan pilihan pertama untuk penanganannya, dikarenakan efek samping yang terjadi yaitu hipotensi, takikardi dan nyeri kepala. Pemberian terapi vasodilator (monoxidil) dapat diberikan pada hipertensi resisten. Dapat dimungkinkan untuk mencapai kontrol tekanan darah tanpa menggunakan obat apapun dengan menormalisasi volume cairan ekstraselular dengan ultrafiltrasi pada dialisis. Asupan garam dan cairan di antara sesi dialisis harus dijaga tetap rendah serta dosis antihipertensi harus dijaga tetap rendah untuk menghindari hipotensi (Gupta *et al.*, 2017).

2.3.9.1.6.1 Renin Inhibitor

Aliskiren satu-satunya renin inhibitor yang tersedia yang bertindak dengan menghalangi aktivitas katalitik renin dan menghambat produksi Ang I dan Ang II (Tripathi *et al.*, 2013).



Gambar 2.7 Aksi dari Renin Inhibitor; Ace inhibitor; dan ARB

Sumber: (Katzung *et al.*, 2015)

Aliskiren di berikan secara oral dan dieliminasi pada urin. Uji klinis menunjukkan bahwa renin inhibitor memiliki efektifitas yang menyerupai ACE-I

dan ARB dalam menurunkan tekanan darah. Aliskiren sebaiknya tidak dikombinasikan dengan inhibitor ACE atau ARB pada pasien dengan gangguan ginjal atau diabetes karena peningkatan risiko efek samping yang serius (Rosenfeld, *et al.*, 2014).

Aliskiren dapat menyebabkan diare, terutama pada dosis yang lebih tinggi, dan juga dapat menyebabkan batuk dan angioedema, namun mungkin lebih jarang dari pada inhibitor ACE (Whalen *et al.*, 2015). Dewasa > 18 tahun, Dosis awal 150 mg 1 kali sehari, jika tekanan darah tidak terkontrol, dosis ditingkatkan hingga 300 mg 1 kali sehari, diberikan tunggal atau kombinasi dengan antihipertensi lain, diberikan tidak bersama makanan. Sediaan aliskiren di Indonesia umumnya tablet salut selaput 150 mg dan 300 mg (BPOM RI, 2015).

2.3.9.1.6.2 Angiotensin converter enzyim inhibitors (ACE-I)

ACE-inhibitor berkerja langsung menghambat ACE, menghalangi konversi angiotensin I menjadi angiotensin II. Tindakan ini mengurangi vasokonstriksi mediator angiotensin II dan sekresi aldosteron, dan pada akhirnya menurunkan BP (tekanan darah). Dengan adanya penghambatan pada ACE dapat mencegah kerusakan dan inaktivasi bradikinin, yang dapat menyebabkan vasodilatasi aditif dengan meningkatkan NO (Nitrit Oxide). Namun, akumulasi bradykinin juga bisa menyebabkan batuk tidak produktif pada beberapa pasien, yang merupakan efek samping terapi ACEI yang paling sering namun tidak berbahaya (Allderedge *et al.*, 2013).

Tabel II.4 Obat golongan angiotensin converter enzyme inhibitor

Nama obat	Mekanisme
Kaptopril	Menghambat ACE pada paru-paru, yang mengurangi sintesis
Lisinopril	vasokonstriktor angiotensin II. Menekan aldosterone dan
Ramipril	mengakibatkan natriuresis. Dapat merangsang produksi vasodilator
Fosiopril	(bradikinin dan prostaglandin).
Enalapril	Dikonversi menjadi asam enalaprilat yang berkerja seperti kaptopril.

Sumber: (Olson, 2003).

Penghambat ACE meliputi kaptopril, enalapril, lisinopril, fosinopril dan ramipril (Rosenfeld *et al.*, 2014). Dosis khas enalapril adalah 10-20 mg sekali atau dua kali sehari. Lisinopril memiliki waktu paruh 12 jam. Dosis 10-80 mg sekali sehari efektif pada kebanyakan pasien. Semua inhibitor ACE kecuali fosinopril dan

moexipril dieliminasi terutama oleh ginjal; dosis obat ini harus dikurangi pada pasien dengan insufisiensi ginjal (Katzung *et al.*, 2015).

Tabel II.5 Regimen dosis obat golongan ACEI

Nama obat	Dosis (mg / hari)
Kaptopril	12,5 – 150 mg
Lisinopril	10 – 40 mg
Ramipril	2,5 – 10 mg
Fosinopril	10 – 40 mg
Enalapril	5 – 40 mg

Sumber: (Dipiro *et al.*, 2015).

Kaptopril pada pasien hipertensi lansia dan pada pasien dengan gangguan ginjal atau dengan penggunaan diuretik bersamaan, dosis awal harus 6,25 mg (Khan, 2007). Semua ACE-inhibitor secara oral tersedia sebagai obat atau *prodrug*. Semuanya kecuali kaptopril dan lisinopril yang di bawa ke hati untuk dibuah menjadi metabolit aktif, sehingga kedua obat ini lebih dipilih pada pasien dengan gangguan hati yang berat. Fosinopril merupakan satu-satunya ACE-inhibitor yang tidak dieliminasi oleh ginjal dan tidak memerlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan ginjal (Whalen *et al.*, 2015).

2.3.9.1.6.3 Angiotensin Reseptor Blocker (ARB)

Angiotensin reseptor bloker atau yang disebut ARB memiliki efek yang serupa dengan ACE inhibitor dalam menghambat pelepasan aldosterone (*sodium-retaining hormone*) dan berkerja pada system renin angiotensin aldosteron (RAAS). Perbedaan yang dimiliki antara ARB dan ACE inhibitor adalah dimana ARB berkerja dengan memblokir angiotensin II dari reseptor angiotensin I (AT1) yang ada pada semua jaringan. ARB menyebabkan vasodilatasi dan mengurangi retensi perifer (Kee *et al.*, 2015). Secara teoritis, ada kemungkinan ARB akan lebih unggul dari ACEI dalam mengurangi komplikasi terkait hipertensi karena ACEI pada akhirnya menurunkan stimulasi reseptor tipe 1 dan tipe 2 dengan menurunkan produksi angiotensin II (Allderedge *et al.*, 2013). ARB secara istimewa melindungi glomerulus di atas efeknya sebagai agen hipertensi sistemik, melalui penurunan vasokonstriksi arteriol eferen glomerulus dan hipertensi intra-glomerulus dan hiperfiltrasi (Marriott *et al.*, 2012).

ARB tidak berpengaruh pada metabolisme bradikinin dan karena merupakan penghambat yang lebih selektif terhadap efek angiotensin dari pada ACE inhibitor

(Katzung *et al.*, 2015). Obat ini dapat digunakan sebagai agen lini pertama untuk pengobatan hipertensi, terutama pada pasien dengan indikasi diabetes, gagal jantung, atau penyakit ginjal kronis (Whalen *et al.*, 2015). Efek samping dari ARB pada pasien dengan gangguan ginjal dan diabetes berupa hiperkalemia, namun dapat diatasi dengan kombinasi diuretic (Wemerec, 2012). Menurut *Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians 2013* memberikan rekomendasi bahwa dengan tingkat bukti kualitas yang sedang pada pemilihan terapi ACE-Inhibitor dan rekomendasi kualitas yang tinggi pada terapi golongan *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) pada pasien CKD dengan hipertensi pada stadium 1 sampai 3 (ACP Guideline, 2013).

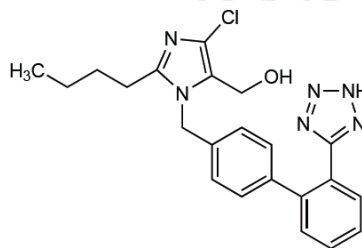
Menurut beberapa penelitian, ARB dapat digunakan sebagai renoprotektif pada nefropati (Steddon *et al.*, 2014). Pemberian terapi ARB secara monoterapi, memberikan keuntungan sebagai renoprotektor dibandingkan dengan terapi kombinasi dengan CCB (Huang *et al.*, 2016). Terapi menggunakan ARB sendiri memberikan hasil yang berarti dalam menurunkan albuminuria, tanpa menurunkan tekanan darah yang berarti, hal ini dapat menunjukkan bahwa ARB ini memiliki tindakan renoprotektif yang independen terhadap perubahan tekanan darah. Pasien diabetes dengan mikroalbuminuria dapat diobati dengan ARB terlepas dari apakah tekanan darahnya memiliki perubahan yang berarti atau tidak (Katayama *et al.*, 2007). Selain itu terdapat penelitian yang menyebutkan bahwa terdapat manfaat yang potensial dari penggunaan terapi ARB dalam mengurangi makroalbuminuria, peningkatan serum kreatini, dan regresi albuminuria, serta dapat mengurangi resiko ESRD, maka dapat dikatakan ARB memiliki efek renoprotektif pada pasien CKD (Vejakama *et al.*, 2012). Disisi lain penggunaan pada pasien dengan ESRD dan tidak melakukan dialisis, renoproteksi oleh ARB dapat dilemahkan oleh kadar fosfor yang tinggi (Jovanovich *et al.*, 2015).

ARB mempunyai kurva dosis-respon yang datar, berarti menaikkan dosis diatas dosis rendah atau sedang tidak akan menurunkan tekanan darah yang drastis. Penambahan diuretik dosis rendah akan meningkatkan efikasi antihipertensi dari ARB (Depkes RI, 2009). Losartan dan valsartan adalah yang dipasarkan pertama dari angiotensin II tipe 1 (AT1) reseptor. Selain itu terdapat pula candesartan, eprosartan, irbesartan, telmisartan, dan olmesartan (Katzung *et al.*, 2015). Sebuah

meta-analisis dari 43 uji klinis acak pada 11281 pasien yang membandingkan ARB dengan ARB lain, dengan plasebo dan dengan kelas obat anti-hipertensi lainnya. Ini menunjukkan efek anti-hipertensi yang sebanding untuk losartan, valsartan, irbesartan, candesartan dan telmisartan sebagai monoterapi (Agrawl *et al.*, 2003). *Bioavailability* ARB secara oral rendah (<50%, kecuali irbesartan, dengan 70% tersedia), dan pengikatan protein tinggi (> 90%) (Brunton *et al.*, 2008).

Menurut studi penelitian Kajian Interaksi Obat pada Pengobatan Pasien Gagal Ginjal Kronis Hipertensi dalam penanganan hipertensi pada pasien gagal ginjal obat golongan Angiotensin Reseptor Blocker (ARB) yang digunakan yaitu Losartan dan Valsartan yang digunakan untuk mengontrol tekanan darah pasien yang sebagian besar fluktuatif akibat kondisi ginjal pasien yang telah menurun (Putra *et al.*, 2013).

2.3.9.1.6.3.1 Losartan



Gambar 2.8 Struktur kimia Losartan
Sumber: Sweetman *et al.*, 2009

Losartan adalah antagonis reseptor tipe 1-reseptor AT-II pertama yang bioavailable, *long-acting*, nonpeptida untuk digunakan pada manusia. Telah dipelajari secara ekstensif pada hewan dan relawan manusia. Efektivitasnya sebagai agen antihipertensi telah ditetapkan (Khairnar *et al.*, 2012).

Losartan diabsorbsi secara langsung di GIT, setelah pemberian oral, yang mana terjadi *first pass* metabolisme, serta memiliki bioavailabilitas 33% (Sweetman *et al.*, 2009). Sekitar 14% dosis oral losartan diubah menjadi metabolit asam 5-karboksilat, EXP 3174, yang lebih poten dibandingkan dengan losartan sebagai antagonis reseptor AT1. Konsentrasi plasma losartan terjadi 1 jam setelah pemberian oral, dan EXP 3174 terjadi setelah 3 jam pemberian oral. Bersihan plasma losartan EXP 3174 dipengaruhi oleh insufisiensi hati. Selain sebagai ARB, losartan merupakan antagonis kompetitif reseptor tromboksan A2 dan mengurangi agregasi platelet (Brunton *et al.*, 2008).

Tabel II.6 Regimen dosis losartan

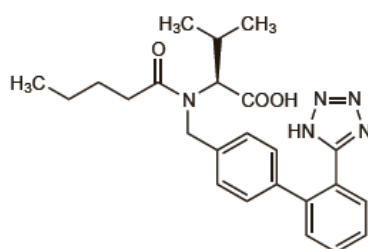
Dosis (mg/hari)	Frekuensi penggunaan/hari	Farmakokinetik	Efek samping
50 mg – 100 mg	1-2	Peak effect: 1-3 jam Bioavaibilitas: 33% t1/2: 8 jam	Biasanya ringan dan sementara, dan termasuk pusing, sakit kepala, dan hipotensi ortostatik terkait dosis

Sumber: Rang *and* Dale, 2016

Kombinasi penggunaan losartan dengan hidroklorotiazid tablet, tidak menyebabkan kehilangan serum kalium (Kee *et al.*, 2015). Interaksi klinis signifikan dengan rifampisin dan flukonazol menyebabkan tingkat penurunannya (Agrawl *et al.*, 2003).

Losartan dikontraindikasikan dengan adanya hipersensitivitas, penggunaan bersama aliskiren pada diabetes. Serta memiliki interaksi dengan beberapa obat rifampisin dan flukonazol dapat menurunkan level metabolit aktif. Diuretik hemat kalium, suplemen kalium, atau zat yang mengandung kalium dapat menyebabkan hiperkalemia. Pada golongan AINS dapat menurunkan efek antihipertensi, penurunan fungsi ginjal hingga gangguan ginjal akut pada pasien gangguan ginjal. Sediaan losartan yang ada di Indonesia umumnya tablet salut selaput dengan dosis 50 mg/tablet, dan 100 mg/tablet (BPOM RI, 2015).

2.3.9.1.6.3.2 Valsartan



Gambar 2.9 struktur kimia valsartan

Sumber: Sweetman *et al.*, 2009

Valsartan adalah non peptida AT-II antagonis 1-reseptor, yang digunakan sebagai antihipertensi. Valsartan diabsorpsi secara cepat pada GI *tract* setelah pemberian secara oral dan dapat diberikan tanpa makanan. *Peak effect* dari valsartan dapat terjadi dalam 2 hingga 4 jam, dengan bioavaibilitas 25 % (Khairnar

et al., 2012). Setelah dari GI tract valsartan mengalami *first-pass* metabolisme di hati. Setelahnya di ekskresi melalui urin dan feses. Valsartan merupakan vasodilator yang poten, dengan memblokir ikatan dari angiotensin II dari reseptor AT1 yang ada di berbagai jaringan (Kee *et al.*, 2015).

Valsartan adalah pilihan yang tepat untuk pengobatan lini pertama pasien dengan hipertensi ringan sampai sedang, dan kemanjuran dosis responsif yang dapat diprediksi memberikan dasar rasional untuk titrasi pada pra klinis (Siddiqui *et al.*, 2011). Terdapat penelitian yang menyatakan bahwa valsartan memiliki efek metabolik ginjal yang positif. Dari penelitian tersebut disimpulkan bahwa valsartan menunjukkan efek menurunkan albuminuria, terlepas dari efek penurunan tekanan darahnya. Selain itu, terapi valsartan menurunkan risiko diabetes pada pasien yang berisiko tinggi terkena diabetes (Ecder, 2014).

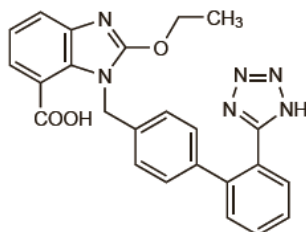
Tabel II.7 dosis obat golongan ARB

Dosis (mg/hari)	Frekuensi penggunaan/hari	Farmakokinetik	Efek samping
PO: 40 - 320 mg	1	Peak effect: 2-4jam Bioavailabilitas: 25% t _{1/2} : 6 hingga 9 jam	Biasanya ringan dan sementara, dan termasuk pusing, sakit kepala, dan hipotensi ortostatik terkait dosis

Sumber: Rang *and* Dale, 2016

Valsartan memiliki waktu paruh 6 hingga 9 jam namun efek antihipertensinya terjaga kurang lebih 24 jam. Kurang dari 10% dosis valsartan yang diberikan secara oral mengalami biotransformasi di hati (Khairnar *et al.*, 2012). Valsartan dikontraindikasikan terhadap pasien dengan gangguan fungsi hati berat, sirosis, obstruksi empedu. Dosis valsartan pada hipertensi, lazimnya 80 mg sekali sehari; jika diperlukan (pada pasien yang tekanan darahnya tidak terkontrol) ditingkatkan hingga 160 mg sehari atau ditambahkan pemberian diuretika; tidak diperlukan penyesuaian dosis untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal atau pada pasien dengan gangguan fungsi hati tanpa kolestasis. Sediaan yang tersedia di Indonesia umumnya berupa tablet salut selaput dengan dosis 40 mg, 80 mg, dan 160 mg, dengan kombinasi hidroklorotiazid (Codiovan) dan kombinasi dengan amlodipine (Exforge), serta tanpa kombinasi (Valsartan Ni, dan Valesco) (BPOM RI, 2015).

2.3.9.1.6.3.3 Kandesartan



Gambar 2.10 Struktur kimia Kandesartan
Sumber: Sweetman *et al*, 2009

Kandesartan antagonis nonpeptida antagonis lama lainnya dari reseptor tipe AT-II adalah prodrug yang dihidrolisis menjadi candesartan metabolit aktif selama penyerapan gastrointestinal. Protein terikat 99,5%. Sekitar 33% dosis dieliminasi melalui urine dan 67% melalui empedu. Kandesartan tidak dimetabolisme oleh isoenzim CYP (Khairnar *et al.*, 2012). Pembersihan plasma kandesartan dipengaruhi oleh insufisiensi ginjal tetapi tidak oleh insufisiensi hati ringan sampai sedang. Kandesartan silexetil harus diberikan secara oral satu atau dua kali sehari untuk dosis harian 4 sampai 32 mg (Brunton *et al.*, 2008).

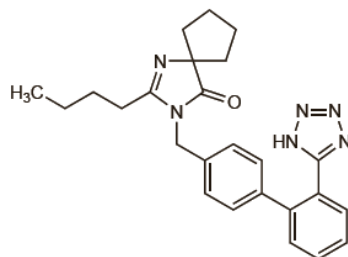
Tabel II.8 Regimen dosisi obat kandesartan

Dosis (mg/hari)	Frekuensi penggunaan/hari	Farmakokinetik	Efek samping
8 mg- 32 mg	1 atau 2	Peak effect: 3-4jam Bioavailabilitas:40 % t1/2: 5- 10 jam kerja panjang karena kompleks reseptor stabil ikatan protein: 99.5%	Biasanya ringan dan sementara, dan termasuk pusing, sakit kepala, dan hipotensi ortostatik terkait dosis

Sumber: Rang *and* Dale, 2016

Infeksi saluran pernapasan atas (6%), nyeri (3%), dan pusing (4%) termasuk di antara efek samping yang paling sering dilaporkan (Khairnar *et al*, 2012). Penggunaan nya pada pasien dengan gangguan fungsi hati serta gangguan fungsi ginjal harus dipantau. Sediaan candesartan yang tersedia di Indonesia berupa tablet salut 8 mg dan 16 mg, terdapat sediaan tablet kombinasi dengan hidroklorotiazida (blopress plus), dan sediaan tablet tanpa kombinasi (candesartan, blopress) (BPOM RI, 2015).

2.3.9.1.6.3.4 Irbesartan



Gambar 2.11 struktur kimia Irbesartan

Sumber: Sweetman *et al*, 2009

Irbesartan merupakan long acting non peptida AT II tipe 1- reseptor antagonis dengan plasma $t_{1/2}$ nya 11- 15 jam. Irbesartan tidak memiliki metabolit aktif dan memiliki ikatan protein 90%-95%. Obat ini diabsorbsi dengan cepat pada pemberian peroral dan memiliki biavaibilitas mencapai 70%, yang merupakan angka tertinggi dari obat yang lain. Setelah pemberian oral, konsentrasi plasma puncak dicapai dalam dua jam. Irbesartan menjalani metabolisme hati melalui konjugasi dan oksidasi glukuronida; tidak ada metabolit aktif yang telah diidentifikasi. Setelah pemberian dosis irbesartan dosis 150 mg, 20% dosis dikeluarkan melalui jalur ginjal dan sekitar 80% diekskresikan dalam empedu (Khairnar *et al.*, 2012).

Terdapat penelitian yang menyebutkan bahwa pemberian terapi irbesartan 600 mg setiap hari pada pasien *overt diabetic nephropathy*, adalah metode yang sangat efektif dan aman untuk mengurangi proteinuria, dan memperlambat evolusi menjadi ESRD, menjadikannya alternative terapeutik pada pasien tersebut (Ruiz *et al.*, 2012).

Tabel II.9 Regimen dosis Irbesartan

Dosis (mg/hari)	Frekuensi penggunaan/hari	Farmakokinetik
150 mg- 300 mg	1	Peak effect: 2 jam Bioavaibilitas: 70% $t_{1/2}$: 150 mg- 300 mg ikatan protein: 90%-95%

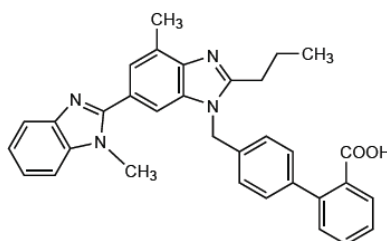
Sumber: Khairnar *et al*, 2012

Dalam sebuah penelitian menyebutkan semua pasien dalam subjek penelitian menyelesaikan 12 bulan pengobatan, dengan tidak satupun dari pasien melakukan dialisis selama masa studi. Menunjukkan bahwa meskipun menjaga keefektifan dan

penggunaan antihipertensi serupa, irbesartan memiliki hasil yang lebih baik dalam mengurangi proteinuria, dibanding ACE inhibitor, tanpa terjadinya peningkatan serum kalium dan dengan penurunan asam urat yang signifikan pada pasien CKD tanpa diabetes (Cigarrán, and Flores, 2008).

Irbesartan dikontraindikasikan pada pasien yang hipersensitif dengan irbesartan, dan tidak untuk wanita hamil. Sediaan yang terdapat di Indonesia umumnya berupa kaplet atau tablet salut selaput, dengan dosis 75 mg, 150 mg, dan 300 mg. Terdapat sediaan yang dikombinasi dengan hidroklorotiazid (co-aprovel, co-irvebal, dan co-irvell), serta terdapat sediaan yang isinya hanya irbesartan saja (irbesartan, irverbal, irvell, dan aprovel) (BPOM RI, 2015).

2.3.9.1.6.3.5 Telmisartan



Gambar 2.12 struktur kimia Telmisartan

Sumber: Sweetman *et al*, 2009

Telmisartan merupakan antagonis reseptor AT-II nonpeptida. Setelah pemberian secara oral konsentrasi puncak dapat dicapai dalam 0,5-1 jam. Bioavailabilitasnya dapat berkurang namun tidak signifikan, oleh makanan. Waktu paruh nya adalah 24 jam, yang memungkinkan untuk pemberian sekali sehari. Sekitar lebih dari 97% dosis telmisartan yang dikeluarkan dari tubuh tidak berubah dalam kotoran melalui ekskresi empedu. Ekskresi ginjal tidak berkontribusi (0,5%) terhadap eliminasi telmisartan. Bioavailabilitas: tergantung dengan dosis yang digunakan (pada dosis 40 mg, didapat bioavailabilitas 48%, pada dosis 160 mg didapat bioavailabilitas 58%) (Khairnar *et al.*, 2012).

Tabel II.10 Regimen dosis Telmisartan

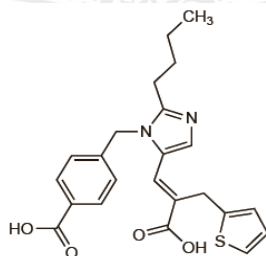
Dosis (mg/hari)	Frekuensi penggunaan/hari	Farmakokinetik
20 mg – 160 mg	1 sampai 2	Peak effect: 0.5-1jam t _{1/2} : 5-9jam ikatan protein: 99%

Sumber: Khairnar *et al*, 2012

Telmisartan dibersihkan dari sirkulasi terutama oleh sekresi empedu obat utuh. Pembersihan plasma telmisartan dipengaruhi oleh insufisiensi hati tetapi bukan ginjal. Dosis oral yang dianjurkan dari telmisartan adalah 40 sampai 80 mg sekali sehari (Brunton *et al.*, 2008). Meskipun telmisartan dapat ditoleransi dengan baik, disarankan agar dosis yang lebih rendah harus dipertimbangkan pada pasien dengan gangguan hati. Telmisartan tampaknya dapat ditoleransi dengan baik pada pasien dengan gangguan ginjal, termasuk yang menjalani *dialysis* (Sweetman *et al.*, 2009).

Pada penggunaannya telmisartan dikontraindikasikan pada pasien yang memiliki hipersensitivitas terhadap telmisartan, kehamilan trimester dua dan tiga, menyusui, gangguan obstruktif empedu, gangguan hati berat. Sediaan yang tersedia di Indonesia umumnya adalah dalam bentuk tablet (carditel, dan micardis) 20 mg, 40 mg dan 80 mg. Terdapat sediaan telmisartan yang dikombinasikan dengan hidroklorotiazid (micardis plus), ada pula yang dikombinasikan dengan amlodipin (Twynstar) (BPOM RI, 2015).

2.3.9.1.6.3.6 Eposartan



Gambar 2.13 struktur kimia eposartan
Sumber: Sweetman *et al*, 2009

Eposartan merupakan selektif non peptida AT II antagonis 1-reseptor. Eprosartan kurang dapat bioavailable daripada antagonis reseptor AT-II lainnya yang mungkin terkait dengan penyerapan yang tidak lengkap. Eprosartan tidak menghasilkan metabolit aktif setelah pemberian oral. Eposartan dieliminasi terutama pada empedu (90%) dan pada tingkat yang lebih rendah pada urine (7%) sebagai obat yang tidak berubah (Khairnar *et al*, 2012).

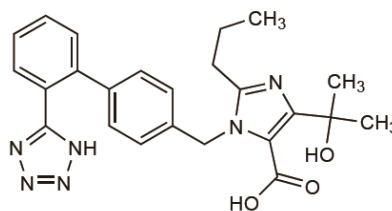
Tabel II.11 Regimen dosis eposartan

Dosis (mg/hari)	Frekuensi penggunaan/hari	Farmakokinetik
400 mg- 800 mg	1 sampai 2	Peak effect: 1-2 jam Bioavaibilitas:40 % t _{1/2} : 5-9jam ikatan protein: 99.5%

Sumber: Brunton *et al.*, 2008

Makanan menurunkan penyerapan eprosartan sebesar 25% serta diekskresikan sebagian besar oleh empedu (90%) tetapi juga oleh rute ginjal (10%) (Agrawl *et al.*, 2003). Eposartan dimetabolisme sebagian terhadap konjugat glukurononida, dan senyawa induk dan konjugat glukurononida dibersihkan dengan eliminasi ginjal dan ekskresi bilier. Pembersihan plasma eprosartan dipengaruhi oleh insufisiensi ginjal dan insufisiensi hati. Dosis eprosartan yang dianjurkan adalah 400 sampai 800 mg / hari dalam satu atau dua dosis (Brunton *et al.*, 2008)

2.3.9.1.6.3.7 Olmesartan



Gambar 2.14 struktur kimia Olmesartan

Sumber: Sweetman *et al.*, 2009

Olmesartan adalah antagonis reseptor angiotensin II dengan tindakan serupa dengan losartan (Sweetman *et al.*, 2009). Olmesartan medoxomil adalah *prodrug* ester aktif yang benar-benar terhidrolisis ke bentuk aktif olmesartan, selama penyerapan dari saluran gastrointestinal. Tingkat plasma puncak diperoleh 1,4 sampai 2,8 jam setelah pemberian oral, dan waktu paruh plasma antara 10 dan 15 jam. Meskipun kerusakan ginjal dan penyakit hati mengurangi pembersihan plasma olmesartan, tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan ginjal atau hati ringan sampai sedang (Brunton *et al.*, 2008). Dalam sebuah penelitian menyebutkan bahwa olmesartan memiliki efektifitas yang lebih tinggi dalam menurunkan proteinuria dibandingkan dengan obat golongan ARB yang lain, serta memiliki efek renoprotektif olmesartan lebih baik (Ono *et al.*, 2013).

Tabel II.12 Regimen dosis olmesartan

Dosis (mg/hari)	Frekuensi penggunaan/hari	Farmakokinetik
20 mg- 40 mg	1 sampai 2	Peak effect : 1,4 -2,8 jam; 99% terikat pada protein plasma; Waktu paruh antara 10 dan 15 jam

Sumber: Sweetman *et al*, 2009

Olmesartan dikontraindikasikan pada pasien yang memiliki kelainan fungsi hati, kelainan fungsi ginjal sedang sampai berat, kerusakan empedu, menyusui. Dosis awal 10 mg sekali sehari, jika perlu dapat dinaikkan menjadi 20 mg sekali sehari; dosis maksimum 40 mg sehari (lanjut usia, maksimum 20 mg sehari). Sediaan yang tersedia di Indonesia dalam bentuk tablet dengan dosis umumnya 10 mg, 20 mg, dan 40 mg. terdapat sediaan olmesartan yang dikombinasikan dengan amlodipin (normetec), dan ada pula yang dikombinasikan dengan hidroklorotiazid (olmetec plus) (BPOM RI, 2015).

2.3.9.1.6.4 Calcium channel blocker (CCB)

Penghambat kanal kalsium (*Calcium Channel Blockers*), dapat digunakan untuk orang dengan angina, orang tua dan mereka dengan hipertensi sistolik (Kidney Health Australia, 2015). Penghambat saluran penghambat kalsium short-acting dosis tinggi harus dihindari karena peningkatan risiko infark miokard karena vasodilatasi berlebihan dan stimulasi jantung refleks yang ditandai (Whalen *et al.*, 2015). Pada mekanismenya mencegah influks kalsium ke dalam sel-sel otot dinding pembuluh darah, dimana otot polos memerlukan influks kalsium ekstrasel untuk kontraksi. Blokade influks tersebut mencegah kontraksi dan menyebabkan terjadinya vasodilatasi (Olson, 2003).

Tabel II.13 Mekanisme obat CCB

Nama obat	Mekanisme kerja
Verpamil	Memblokir influks kalsium, dan mendilatasi arteriol perifer, serta menurunkan beban akhir.
Diltiazem	Menurunkan beban akhir dengan dilatasi arteri perifer. Meningkatkan pasokan O ₂ ke miokardium.
Nifedipin	Vasodilatasi perifer lebih poten. Tidak mendilatasi arteri koroner.
Nikardipin	Vasodilatasi perifer lebih poten. Tidak mendilatasi arteri koroner.
Nimodipin	Memblokir masuknya kalsium dengan efek paling besar pada vasodilatasi serebral.

Sumber: (Olson, 2003).

Subclass utama adalah dihidropiridin (misalnya nifedipin), benzotiazepin non-dihidropiridin (misalnya diltiazem) dan fenilalkiramina (misalnya verapamil). Kebanyakan calcium channel blockers tidak menumpuk pada pasien dengan fungsi ginjal terganggu, dengan pengecualian nifedipine dan nimodipin. Akumulasi agen ini mungkin juga karena berkurangnya aliran darah ke hati pada orang tua (KDIGO, 2012). Sediaan amlodipine yang tersedia di Indonesia tablet 5 mg dan 10 mg (BPOM RI, 2015).

Tabel II.14 Regimen dosis CCB

Nama obat	Dosis (mg / hari)
Verapamil	SR: 180–480 mg
Diltiazem	SR:180–360 mg
Nifedipin	30–90 mg
Nikardipin	SR: 60–120 mg
Amlodipine	2,5 – 10 mg

Sumber: (Dipiro *et al*, 2015).

2.3.9.1.6.5 Diuretik

Retensi garam dan air merupakan faktor utama yang menyebabkan BP tinggi pada pasien CKD dan morbiditas dan mortalitas melalui edema sistemik atau pulmonal. Dengan demikian, diuretik berpotensi memiliki peran penting dalam pengendalian hipertensi dalam setting klinis ini (NKF, 2004). Diuretik mengurangi volume ECF; darah rendah; mempotensiasi efek inhibitor ACE, ARB, dan agen antihipertensi lainnya; dan mengurangi risiko CVD di CKD. Pilihan zat diuretik bergantung pada tingkat GFR dan kebutuhan untuk pengurangan volume ECF. Beberapa kelas diuretik tersedia untuk digunakan di CKD termasuk tiazid, diuretik loop, dan diuretik hemat kalium. Diuretik tiazid dapat menurunkan tekanan darah dan mengurangi risiko CVD dengan mekanisme selain pengurangan volume ECF (KDIGO, 2012).

2.3.8.1.6.5.1 Diuretik thiazide

Tiazid adalah diuretik yang paling banyak digunakan, dan merupakan turunan sulfonamide (Whalen *et al.*, 2015). Diuretik tiazid diserap dari saluran gastrointestinal dan menghasilkan diuresis dalam waktu 1-2 jam. Setelahnya disekresikan ke dalam lumen tubulus proksimal melalui pembawa anio organik, efek terjadi setelah mencapai lumen. Agen ini menghambat reabsorpsi natrium klorida (NaCl) aktif dalam tubulus distal dengan mengganggu Na⁺, dan Cl-

cotransporter (NCC), protein transport Na^+ , Cl^- spesifik yang menghasilkan ekskresi Na dan volume air yang menyertainya. Agen ini meningkatkan ekskresi dari Cl^- , Na^+ , potasium, dan HCO_3^- dengan dosis tinggi. Serta menghambat ekskresi dari kalsium (Rosenfeld *et al.*, 2014).

Tabel II.15 regimen dosis obat thiazid

Nama obat	Dosis total perhari	Frekuensi pemberian perhari
Hidroklorotiazid	12,5 - 100 mg	Dosis tunggal
Metolazon	2,5 - 10 mg	Dosis tunggal
Indapamid	2,5 - 10 mg	Dosis tunggal
Klortalidon	25 - 50 mg	Dosis tunggal

Sumber: (Katzung *et al.*, 2015).

Hidroklorotiazid merupakan yang paling sering digunakan, dan merupakan zat yang poten, serta memiliki efektifitas yang kurang lebih sama dengan klorotiazid. Klortalidon, indapamid, dan metolazon disebut sebagai *thiazide-like diuretics*, karena mengandung residu sulfonamida dalam struktur kimianya, dan mekanisme kerjanya serupa. Namun, tidak benar-benar tiazid (Whalen, *et al* 2015). Sediaan obat golongan tiazid yang tersedia di Indonesia tablet 25 mg (hidroklorotiazid) (BPOM RI, 2015).

2.3.8.1.6.5.2 Diuretik loop

Diuretik loop bekerja segera dengan menghalangi reabsorpsi natrium dan klorida di ginjal, bahkan pada pasien dengan fungsi ginjal buruk (Whalen, *et al* 2015). Furosemid, bumetanid, torsemid dan *ethacrynic acid* adalah diuretik loop yang paling umum digunakan, dengan rentang dosis yang lebar dan farmakodinamika yang berbeda. Diuretik Loop sangat berguna saat mengobati edema dan tekanan darah tinggi di CKD 4-5 pasien sebagai tambahan atau sebagai alternatif untuk diuretik thiazide (KDIGO, 2012).

Tabel II.16 Regimen dosis obat diuretic loop

Nama obat	Dosis total perhari
Furosemid	20 mg-80 mg
Bumetanid	0,5 mg- 2 mg
Asam etakrilat	50 mg – 200 mg

Sumber: (Katzung *et al.*, 2015).

Agen loop dapat meningkatkan laju aliran urin dan meningkatkan ekskresi kalium pada gagal ginjal akut. Namun, tidak bisa mencegah atau memperpendek

durasi gagal ginjal (Katzung *et al*, 2015). Furosemid dan bumetanide adalah turunan sulfonamida. Asam etakrilat, turunan asam fenoksietat, merupakan diuretik loop yang jarang dipilih. Biasanya disediakan untuk pasien yang alergi terhadap obat sulfa (Kee *et al*, 2015). Sediaan yang tersedia di Indonesia, tablet 40 mg furosemid (Lasix), dan injeksi 10mg/ml (Lasix) (BPOM RI, 2015).

2.3.8.1.6.5.3 Diuretik hemat kalium

Diuretik hemat kalium, yang lebih lemah dari thiazides dan diuretik loop, digunakan sebagai diuretik ringan atau dikombinasikan dengan diuretik lain. Diuretik hemat kalium berperan terutama dalam *collecting duct* tubulus ginjal dan tubulus distal akhir untuk meningkatkan ekskresi natrium dan air dan retensi potasium. Obat tersebut mengganggu pompa sodium-potasium yang dikendalikan oleh hormon aldosteron aldosteron mineralokortikoid (Kee *et al*, 2015).

Tabel II.17 Regimen dosis diuretic hemat kalium

Nama obat	Dosis total perhari
Spironolakton	25 mg- 200 mg dalam dosis terbagi (maksimal 400 mg)
Amilorid	5 mg – 10 mg (max 20 mg)
Triamterin	50 mg – 100 mg (maksimal 300 mg)

Sumber: (Kee, *et al* 2015).

Spironolakton merupakan antagonis aldosteron. Spironolakton menghambat aksi aldosteron dan menghambat pompa sodiumpotassium. Triamterin dan amilorida biasanya dihindari pada pasien CKD karena risiko hiperkalemia dikarenakan kurang efektif dalam mengurangi volume cairan ekstraselular dari pada tiazida atau diuretik loop (KDIGO, 2012). Sediaan hemat kalium di Indonesia untuk golongan spironolakton 25mg, dan 100 mg tablet (BPOM RI, 2015).

2.3.9.1.6.6 β -bloker

β -bloker biasanya digunakan dalam pengobatan hipertensi di CKD. Mereka menunjukkan berbagai tindakan termasuk pengurangan produksi renin (Marriott *et al*, 2012). Mengurangi *cardiac output* (melalui chronotropic negatif dan efek inotropik negatif pada jantung), menghambat sekresi renin dan beberapa tindakan sentral tambahan menghambat aliran simpatis dari sistem saraf pusat (SSP). Antagonis β -Adrenoseptor diserap dengan baik dan hanya diberikan secara intravena dalam keadaan darurat (Ritter *et al*, 2008).

Tabel II.18 regimen dosis beta bloker

Nama obat	Selektifitas	Dosis (mg/hari)
Propranolol	Non selektif	160-480 mg
Atenolol	β -1 selektif	25- 100 mg

Sumber: (Ritter *et al.*, 2008).

Propranolol menghambat stimulasi produksi renin oleh katekolamin (dimediasi oleh reseptor β 1). Kemungkinan efek propranolol disebabkan oleh depresi sistem renin-angiotensin-aldosteron (Katzung *et al.*, 2015). Mereka dapat dikombinasikan dengan ACE-I atau ARB tetapi tidak boleh dikombinasikan dengan verapamil atau diltiazem karena kombinasi tersebut dapat menyebabkan aritmia-brady yang mengancam kehidupan (Gupta *et al.*, 2017).

2.3.9.1.6.7 Alfa bloker

Prazosin, terazosin, dan doxazosin menghasilkan sebagian besar efek antihipertensinya dengan secara selektif menghalangi reseptor α 1 pada arteriol, sehingga memberikan efek dilatasi pada arteri maupun vena (Katzung, et al 2015). Serta mengurangi resistensi vaskular perifer dan menurunkan tekanan darah arteri dengan menyebabkan relaksasi otot polos arteri dan vena. Obat ini hanya menyebabkan sedikit perubahan pada curah jantung, aliran darah ginjal, dan laju filtrasi glomerulus (Whalen *et al.*, 2015). Sodium dan retensi air dapat terjadi, agen ini paling efektif bila diberikan dengan diuretik untuk menjaga khasiat antihipertensi dan meminimalkan edema (Dipiro *et al.*, 2015).

Tabel II.19 Regimen dosis alfa bloker

Nama obat	Dosis (mg/hari)	Frekuensi penggunaan perhari
Prozosin	1-8 mg	1
Terazosin	2-20 mg	2 atau 3
Dexazosin	1-20mg	1 atau 2

Sumber: (Dipiro *et al.*, 2015).

2.3.9.1.6.8 Vasodilator

Vasodilator mengurangi resistansi arteri atau meningkatkan kapasitas vena, sehingga dapat terjadi pengurangan tekanan vascular (Rosenfeld *et al.*, 2014). Vasodilator berkerja dengan melonggarkan otot polos vaskular, sehingga melebarkan pembuluh darah dan pada tingkatan berbeda dapat meningkatkan kapasitasnya (Katzung *et al.*, 2015). Vasodilator juga meningkatkan konsentrasi

renin plasma, menghasilkan retensi natrium dan air. Efek samping yang tidak diinginkan ini dapat diblokir karena penggunaan diuretik dan bloker β secara bersamaan (Whalen *et al.*, 2015).

Tabel II.20 Mekanisme obat vasodilator

Nama obat	Mekanisme	Dosis perhari
Hidralazin	Secara langsung merelaksasi arteriol, menyebabkan penurunan tekanan darah yang menyebabkan reflex takikardi dan meningkatkan curah jantung. Secara langsung meningkatkan aliran darah ginjal. Penggunaan pada keadaan darurat.	200 – 100 mg/ hari, dua sampai empat kali sehari.
Minoksidil	Merupakan vasodilator kuat, yang mekanismenya menyerupai hidralazin. Umumnya digunakan pada hipertensi yang resisten.	10- 40 mg dosis tunggal atau pun terbagi
Nitroprusid	Dikonversi menjadi nitrit oksida, menginduksi cGMP yang akhirnya merangsang kaskade fosfolisasi, yang akhirnya melakukan defosforilasi myosin, dan mengakibatkan relaksasi otot polos.	Keadaan darurat hipertensi; 50 mg ditambahkan ke dalam 500 ml larutan garam / glukosa.

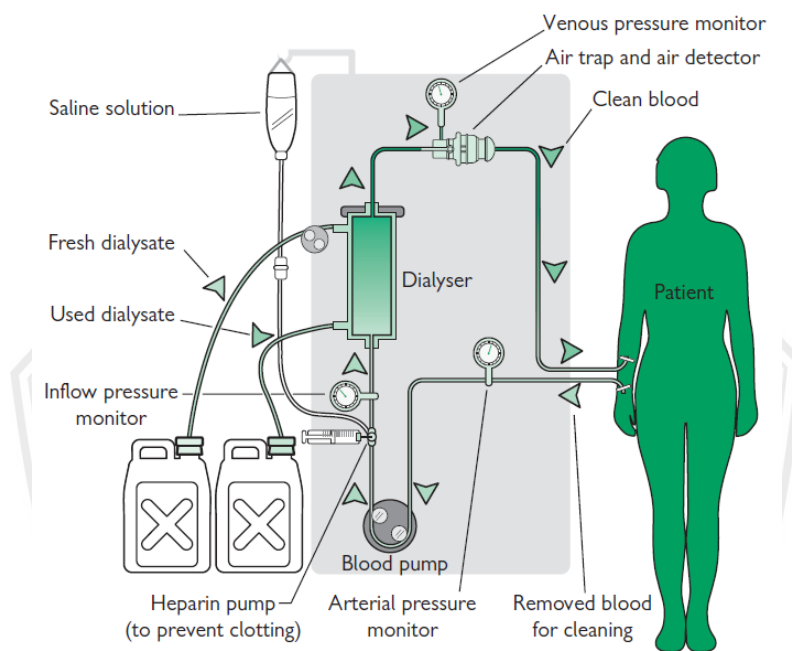
Sumber: (Olson, 2003)

2.3.9.2 Terapi non-farmakologi pada CKD

2.3.9.2.1 Hemodialisis pada CKD

Penyakit ginjal stadium akhir (ESRD) terjadi ketika ada penurunan fungsi ginjal secara progresif selama periode bulan sampai bertahun-tahun ke titik di mana ginjal tidak dapat lagi membuang limbah, mengkonsentrasi urin, menjaga homeostasis asam basa, dan mengatur cairan dan elektrolit dan fungsi tubuh penting lainnya. Dialisis adalah proses yang memudahkan pengangkatan kelebihan air dan racun dari dalam tubuh, yang keduanya menumpuk akibat fungsi ginjal yang tidak mampu (Allderedge *et al.*, 2013).

Selama dialisis, darah terpapar dialisat (dengan konsentrasi elektrolit fisiologis) di membran semi permeable. Darah dikeluarkan dari pasien, antikoagulan, dipompa melalui dialer, lalu kembali ke pasien. Dalam dialyser, darah dan dialisat (mengalir ke arah yang berlawanan) dipisahkan oleh membran dialisis semi permeable. Dialisat mengandung air murni dan beberapa konsentrasi berbeda dari: natrium, kalium, kalsium, bikarbonat, magnesium, dan glukosa. Idealnya, proporsi masing-masing konsentrat ini harus disesuaikan untuk setiap pasien HD (Steddon *et al.*, 2014).

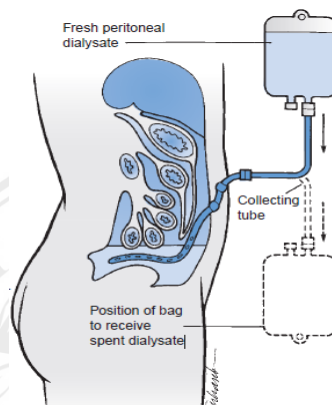


Gambar 2.15 Proses Hemodialisis
Sumber: Steddon *et al*, 2014

Hipotensi adalah komplikasi akut hemodialisis yang paling umum, terutama di antara pasien diabetes mellitus. Sejumlah faktor tampaknya meningkatkan risiko hipotensi, termasuk ultrafiltrasi berlebihan dengan pengisian vaskular kompensasi yang tidak memadai, respons vasoaktif atau otonom yang terganggu, pergeseran osmolar, penggunaan agen antihipertensi yang berlebihan, dan cadangan jantung berkurang (Bragman *et al.*, 2015).

2.3.9.2.2 Dialisis peritoneal pada CKD

Dialisis peritoneal dilakukan dengan menggunakan beberapa modalitas yang berbeda, termasuk kontinu dialisis peritoneal ambulatory (CAPD) yang paling umum. Dialisis peritoneal ambulatory kontinu dilakukan dengan menginstruksikan 2 sampai 3 L larutan dialisat steril ke dalam rongga peritoneal melalui kateter residen yang dilakukan dengan pembedahan. Cairan berdiam di dalam rongga selama 4 sampai 8 jam, kemudian dikeringkan dan diganti dengan larutan baru (Allderedge *et al*, 2013).



Gambar 2.16 Dialisis peritoneal
Sumber: Allderedge *et al*, 2009

Secara konseptual, prosesnya mirip dengan HD (hemodialysis) dimana uremik yang dikeluarkan dengan difusi menurunkan gradien konsentrasi melintasi membran ke dalam larutan dialisat (Allderedge *et al*, 2009). Komplikasi utama dari dialisis peritoneal adalah peritonitis, infeksi nonperitonitis terkait dengan pemasangan kateter, penambahan berat badan dan gangguan metabolik lainnya, dan uremia residual (terutama di antara pasien yang tidak memiliki fungsi ginjal residual) (Liu *et al*, 2015).

2.3.9.2.3 Transplantasi ginjal

Transplantasi ginjal telah mengubah pandangan banyak pasien dengan penyakit ginjal stadium akhir. Satu tahun kelangsungan hidup pasien dan cangkok adalah 98% dan 90-95%, masing-masing, dan kebanyakan pasien yang menerima transplantasi tidak perlu kembali ke perawatan dialysis (Marriott *et al*, 2012). Lebih baik jika cangkok donor hidup akan bertahan lebih lama dari pada cangkok donor yang telah meninggal (kesehatan donor yang lebih baik, massa nefron yang lebih tinggi, kepatuhan penerima yang lebih baik) Kontraindikasi absolut untuk transplantasi dengan adanya infeksi dan kegansan yang tak terkontrol, sedangkan

untuk kontaindikasi poten transplantasi dengan adanya sirosis dari hati atau ginjal, obesitas, penggunaan obat berbahaya, atau mengkonsumsi alcohol (Steddon *et al*, 2014). Pada proses setelah transplantasi kemungkinan terjadi penolakan dari tubuh atas organ yang di cangkok, oleh karenanya diberikan terapi imunosupresan (Azzi *et al*, 2015).

